Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. K. A. Bushe

SERUMOSMOLALITÄT UND PROGNOSE BEI SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Axel Trost

aus Brackenheim

Würzburg, den 1. Juni 1982

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. K. A. Bushe

SERUMOSMOLALITÄT UND PROGNOSE BEI SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Axel Trost

aus Brackenheim

Würzburg, den 1. Juni 1982

Referent: Priv.-Doz. Dr. M. Gaab

Korreferent: Professor Dr. K. A. Bushe

Dekan: Professor Dr. K. A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 11. 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	3
2.1.	Patienten	3
2.2.	Laborwerte	3
2.3.	Klinische Beurteilung	4
2.4.	Statistische Auswertung	4
3.	ERGEBNISSE	6
3.1.	Patienten	6
3.1.1.	Geschlecht und Alter	6
3.1.2.	Ort und Art der Verletzung	6
3.1.3.	Therapie und Liegezeit	6
3.1.4.	Letalität und Prognose	7
3.2.	Laborwerte	8
3.2.1.	Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid)	8
3.2.2.	Glukose und Harnstoff-Stickstoff	8
3.2.3.	Berechnete Osmolalität	9
3.2.4.	Gemessene Osmolalität	9
3.3.	Klinischer Verlauf	9
3.4.	Statistische Auswertung	9
3.4.1.	Verhältnis von Letalität zu Alter, Geschlecht, Unfallort und Alkoholeinfluß	10
3.4.2.	Verhältnis von Letalität zu Elektrolyten	10
3.4.3.	Verhältnis von Letalität zu Glukose und BUN	10
3.4.4.	Verhältnis von Letalität zu berechneter und gemessener Osmolalität	11
3.4.5.	Abhängigkeit des klinischen Verlaufs von anderen Parametern	11
3.4.6.	Abhängigkeit der gemessenen Osmolalität von anderen Parametern	11

4.	DISKUSSION	13
4.1.	SHT und Alter	13
4.2.	SHT und Natrium sowie Chlorid	13
4.3.	SHT und Glukose sowie BUN	14
4.4.	SHT und berechnete sowie gemessene Osmolalität	14
4.5.	Pathophysiologische Deutung	15
4.6.	Schlußfolgerungen	17
5.	ZUSAMMENFASSUNG	18
6.	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	19
7.	LITERATURVERZEICHNIS	43

1. EINLEITUNG

Die Bedeutung des Schädel-Hirn-Trauma (SHT) in der Unfallmedizin liegt in seinen schweren und langdauernden Folgen. Früh- und Spätschäden erfordern häufig jahrelange Rehabilitation. Oft bleiben vorzeitige Erwerbsunfähigkeit und schwere Behinderungen geistiger und körperlicher Funktionen, die besonders bei jüngeren Menschen eine jahrzehntelange Belastung für Patient, Familie und Allgemeinheit bedeuten. Und nicht zuletzt bedrückt die immer noch hohe Letalität (21,56,60,65).

Über Diagnostik und Therapie bei SHT herrscht heute weitgehende Übereinstimmung (59,68,73,107,120,132). Wesentliche Fortschritte wurden in den letzten Jahren erzielt durch die Einführung der Notfallrettungsdienste, der kranialen Computertomographie, der Intensivmedizin mit der Möglichkeit der künstlichen Beatmung und der fortlaufenden Hirndruckmessung, die Steuerung von Osmotherapie und Dexamethason-Einsatz ermöglicht (4,12,14,16,28,36,49,50,70,79, 84). Entscheidend für die Prognose des SHT sind die Zeitspanne zwischen Trauma und ärztlicher Versorgung, Art und Schwere der primären Hirnverletzung, lückenlose Intensiv-Überwachung, adäquate Therapie und intensive Rehabilitationsmaßnahmen (9,22,86). Daneben wurde von verschiedenen Autoren die Bedeutung von Alter, Alkoholeinfluß, Tiefe und Dauer des posttraumatischen Komas und EEG-Veränderungen betont (21,40,86,111,117).

Zentrale Todesursache ist beim SHT zumeist ein Versagen von Hirnstammfunktionen oder eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Regelmechanismen - durch direkte Schädigung (Primärschaden) oder durch das posttraumatische Ödem (sekundäre Kompression - Einklemmung) (26,56,132). Über das Verhalten von Körpertemperatur, Elektrolyten, Glukose, Harnstoff, pH, Insulin, Cortisol, STH und ADH bei SHT wurde schon berichtet (11,25,53,54,55,61,71,82,83,91, 121,125). Dagegen wurde der entscheidende Parameter des

Wasserhaushaltes, die Osmolalität, bislang kaum systematisch untersucht, sondern meist nur als einfache Funktion des Natrium-Haushaltes betrachtet (52,96,121). Einige wenige Untersuchungen berichteten über von Natrium unabhängige Osmolalitätsveränderungen, die zudem einen Zusammenhang mit der Prognose erkennen ließen (45,46,47,122). Entsprechende Beobachtungen konnten auch an chirurgischen und internistischen Patienten erzielt werden (18,77,80). In der vorliegenden Arbeit wurde daher bei Patienten mit schwerem SHT die Serum-Osmolalität und ihr Verhältnis zu klinischem Verlauf, bestimmten Laborwerten und Prognose untersucht. Pathologie und Pathophysiologie von SHT und von Osmolalität wurden jeweils für sich schon von mehreren Untersuchern beschrieben (6,8,13,32,33,37,41,64,72,74,81, 97,99,101,103,108,110,112,127,128).

Da die Osmoregulation eine wichtige, erst nach langer Evolution erreichte Hirnstammfunktion darstellt, ist eine prognostisch wesentliche Störung durch Hirnschäden wahrscheinlich. Diese Arbeit soll Zusammenhänge zwischen SHT, Hirnstammschaden und Osmoregulation sowie deren prognostische Bedeutung beleuchten.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patienten

Während 15 Monaten (1978/79) wurden alle Patienten in diese Untersuchung einbezogen, die in die Neurochirurgische Universitätsklinik Würzburg aufgenommen wurden und folgende Kriterien erfüllten: Schädel-Hirn-Trauma, Bewußtlosigkeit von mindestens 24 Stunden oder Eintritt des Todes innerhalb von 24 Stunden post Trauma, keine vor dem Trauma bekannten schweren Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, Urämie, u. a., kein Auftreten von Nierenversagen, kein Auftreten eines Diabetes insipidus über mehr als 24 Stunden.

2.2. Laborwerte

Bei unseren Patienten wurde bei der Aufnahme sowie täglich gegen 7.00 Uhr und zusätzlich bei Besonderheiten im klinischen Verlauf Blut für die Untersuchungen abgenommen. Als Besonderheiten im Verlauf wurden gewertet: Steigerung des Hirndrucks, der mittels Epiduralsonde fortlaufend gemessen wurde, akute klinische Verschlechterung, Zustand prae- und postoperativ sowie praefinal (43). Folgende Serumwerte wurden bestimmt:

- Natrium, Kalium und Chlorid wurden flammenspektrometrisch ermittelt.
- Glukose und Harnstoff-Stickstoff (BUN) wurden mit einem 18-Kanal-Autoanalyzer gemessen.
- Berechnete Osmolalität. Die Osmolalität wurde nach mehreren Formeln berechnet. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern wurde gefunden, daß die Formel: Osm = 1,86 x Na (mmol/l) + Gluk (mmol/l) + BUN (mmol/l) die besten Werte ergab und zumindest bei leichter erkrankten Kontrollpatienten eine annähernde Berechnung der Osmolalität zuließ (30,125,129). Diese Formel wurde deshalb für die rechnerische Auswertung benutzt.
- Gemessene Osmolalität. Die Serumosmolalität wurde mit einem Knauer-Osmometer durch Gefrierpunktsbestimmung kryoskopisch gemessen.

Bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen gewonnener Liquor wurde entsprechend untersucht.

2.3. Klinische Beurteilung

Zu den gleichen Zeitpunkten wie die Blutentnahmen erfolgte die klinische Beurteilung, die anhand einer modifizierten Glasgow Coma Scale dokumentiert wurde (Tab. 1) (20,39,115, 116). Anläßlich von Routine-Nachuntersuchungen etwa 3 und 12 Monate post Trauma wurde der weitere Verlauf mittels der Glasgow Outcome Scale festgehalten (Tab. 2) (60,69). Bei verstorbenen Patienten wurde die Todesursache durch Obduktion im Pathologischen bzw. Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Würzburg ermittelt.

2.4. Rechnerische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte im Rechenzentrum der Universität Würzburg auf einem Rechner TR 440 nach eigenen und vom Rechenzentrum zur Verfügung gestellten Programmen (100).

2.5. Therapie

Nach Ausschluß oder Beseitigung intrakranieller Raumforderungen und epileptischer zerebraler Reizzustände erfolgte die Überwachung, Unterstützung und, falls notwendig, der Ersatz vitaler Funktionen. Die Basistherapie bestand in täglicher Flüssigkeitszufuhr von 1500 ml/m^2 Körperoberfläche. Intravenöse Energiezufuhr erfolgte in der Regel mit 500-1000 ml Kohlehydratlösung (FGX 24), ab dem zweiten posttraumatischen Tag wurde langsam steigernd Sondennahrung zugesetzt (Nutriver, Uvalor, Eiweißkonzentrate). Die Flüssigkeitszufuhr wurde Temperaturerhöhungen angepaßt, Wasser- und Elektrolyt-Haushalt wurde durch Messung des zentralen Venendrucks und der Serum-Spiegel beobachtet und entsprechend korrigiert. Therapiert wurden ebenfalls Glu-

kosewerte über 200 mg/dl (11 mmol/l) sowie gemessene Osmolalitätsentgleisungen über 320 mmol/l. Alle Patienten wurden mit hochdosiertem Dexamethason-Schema behandelt (16, 17,49,51,73,79,98,107,114).

3. ERGEBNISSE

3.1. Patienten

3.1.1. Geschlecht und Alter

Von den 108 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten waren 25 (23 %) weiblich und 83 (77 %) männlich. Der jüngste Patient war 3 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 34,7 Jahre. Die Altersverteilung hat zwei deutliche Gipfel bei 15-25 und bei 47-59 Jahren (Abb. 12).

3.1.2. Ort und Art der Verletzung

Häufigster Unfallort war die Straße. 70 Patienten (65 %) erlitten ihre Verletzungen im Straßenverkehr, wobei 32 (30 %) mit dem KFZ, 20 (19 %) mit dem Kraftrad, 7 (6 %) mit dem Fahrrad und 11 (10 %) als Fußgänger verunglückten. An der zweiten Stelle der Unfallorte lag der häusliche Bereich mit 26 Patienten (24 %). Arbeitsplatz, Spielplatz, Gaststätten und sonstige Orte waren mit jeweils 3 Patienten (3 %) dagegen seltener. Im Aufnahmeprotokoll war in 23 Fällen (21 %) Alkoholeinwirkung vermerkt. Folgende Diagnosen wurden registriert: Subduralhämatom bei 38 Patienten, Epiduralhämatom bei 26, Hirnkontusion bei 26, Intracerebrale Blutung bei 22, Intraventrikuläre Blutung bei 5 Patienten. Extrakraniale Zusatz-Traumen waren bei 38 Patienten wesentlich (59,70).

3.1.3. Therapie und Liegezeit

Operativ mußte bei 71 Patienten behandelt werden (66 %), in 37 Fällen (34 %) blieb die Therapie auf konservative Maßnahmen wie Hyperventilation, Osmotherapie, Dexamethasongabe und Intensivpflege beschränkt (68,73). Die Dauer des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation der

Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg betrug zwischen 1 und 26 Tagen (Abb. 11). Nach der mittleren Liegezeit von 10 Tagen war die Hälfte der Patienten entlassen, verlegt oder verstorben.

3.1.4. Letalität und Prognose

Von den 108 Patienten überlebten 60 (56 %) die ersten 12 Monate post Trauma. 48 (44 %) verstarben in dieser Zeit, davon 39 (36 %) an den direkten Folgen des SHT und 9 (8%) an indirekten Folgen wie Embolien und Infektionen. Direkte Verletzungsschäden sind somit in 81 % die Todesursache, indirekte Folgeschäden in 19 %.
In einem vegetativen Stadium entsprechend dem apallischen Syndrom blieben 3 Patienten (3 %). Mit schweren Behinderungen geistiger oder körperlicher Art überlebten 11 Patienten (10 %). Die Zahl der Patienten mit als ungünstig zu bezeichnendem Ausgang beträgt somit insgesamt 62 (57%). Bei den 46 Patienten mit günstigen Ausgang (43 %) behielten 23 (21 %) leichtere Behinderungen zurück, die jedoch das Führen eines selbständigen Lebens nicht verhinderten. Bei weiteren 23 Patienten (21 %) waren keine nachweisbaren Schäden zurückgeblieben.
Beim Vergleich des klinischen Zustandes nach 3 und 12 Monaten fällt auf, daß von 48 verstorbenen Patienten 46 schon nach 3 Monaten nicht mehr am Leben waren, und daß erst 4 Patienten ohne Behinderung leben konnten. Das heißt, daß ungünstige Ausgänge in den ersten Wochen und Monaten entschieden wurden und erst in späterer Zeit bei den übrigen Patienten Verbesserungen im klinischen Bild erreicht wurden, die jedoch zum Teil sehr weitgehend waren (Tab. 3).

3.2. Laborwerte

3.2.1. Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid)

Während der gesamten Beobachtungszeit lagen die mittleren Serumspiegel der untersuchten Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid im Bereich der Norm (Natrium: 135-145 mmol/l, Kalium: 3,5-5,0 mmol/l, Chlorid: 95-105 mmol/l). Einzelne Werte lagen außerhalb dieser Bereiche, die Mittelwerte aller Patienten lagen jedoch stets im Normbereich. Auch die nach Überlebenden und Verstorbenen getrennten Mittelwerte blieben normal. Auffallend war der relativ niedrige Kalium-Wert am ersten Tag mit 3,7 mmol/l (wohl bedingt durch die primäre Volumensubstitution ohne Kaliumzufuhr), sowie die durchgehend höheren Natriumwerte in der Gruppe der verstorbenen Patienten (Abb. 1-3).

3.2.2. Glukose und Harnstoff-Stickstoff

Dagegen lag der mittlere Serumspiegel der Glukose in den ersten beiden Wochen nach Trauma deutlich über dem Normbereich (65-110 mg/dl ≙ 3,6-6,1 mmol/l). Einzelne Werte und die Werte einzelner Patienten blieben im Bereich der Norm, sehr selten auch darunter. Die Mittelwerte der verstorbenen Patienten lagen um 10-70 mg/dl (0,6-3,9 mmol/l) signifikant höher, obwohl auch die Mittelwerte der Überlebenden deutlich über der Norm lagen (Abb. 4). Nach dem 14. posttraumatischen Tag kehrten die Werte beider Gruppen jedoch dann gemeinsam in den Normbereich zurück.

Nach dem dritten posttraumatischen Tag lagen die BUN-Werte in der Regel über dem Normbereich (3,5-7,0 mmol/l). Auch hier blieben einzelne Werte und die Werte einzelner Patienten im Bereich der Norm, kaum einmal auch darunter. Bei den verstorbenen Patienten lagen die Mittelwerte um 1-10 mmol/l signifikant höher. Bei den Überlebenden waren die Mittelwerte nur leicht überhöht (Abb. 5).

3.2.3. Berechnete Osmolalität

Die mittlere berechnete Osmolalität lag im Beobachtungszeitraum im Normbereich (270-300 mmol/l) (27,30,47). Einzelne Werte und die Werte weniger Patienten lagen über der Norm, selten auch darunter. Die Werte der Verstorbenen lagen zwischen 2 und 30 mmol/l höher und waren zum Teil deutlich gesteigert. Bei den Überlebenden blieben die Mittelwerte hingegen stets normal! (Abb. 6).

3.2.4. Gemessene Osmolalität

Die Mittelwerte der kryoskopisch gemessenen Osmolalität lagen hingegen in den beiden ersten Wochen regelmäßig über dem Normbereich (270-300 mmol/l). Mehrere Werte und die Werte mehrerer Patienten blieben jedoch im Bereich der Norm, selten auch darunter (hyposmolare Werte traten bei 10 Patienten auf). Die Mittelwerte der Überlebenden waren nur leicht erhöht und lagen um 6-24 mmol/l unter denen der Verstorbenen (Abb. 7). Nach dem 14. Tag gehen die Werte beider Gruppen gemeinsam zu Normalbefunden zurück. Bei akuter klinischer Verschlechterung und praefinal wurden fast immer erhöhte Werte gemessen, die zum Teil über 400 mmol/l lagen. Von den 10 Patienten mit Werten unter 270 mmol/l waren 6 weiblich und 7 jünger als 26 Jahre.

3.3. Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf zeigte in den ersten posttraumatischen Tagen niedrige Werte, was zu erwarten war, und dann eine asymptotische Annäherung an den Normalwert, der jedoch - verständlicherweise - nicht erreicht wurde. Die Kurve der verstorbenen Patienten lag deutlich niedriger als die der Überlebenden, weist aber auch ansteigende Tendenz auf. Dies wird dadurch bedingt, daß schwerst erkrankte Patienten in den ersten Tagen schon verstarben und somit bei der klinischen Beurteilung an späteren Tagen nicht

mehr berücksichtigt wurden (Abb. 8).

3.4. Statistische Auswertung

3.4.1. Verhältnis von Letalität zu Alter, Geschlecht, Unfallort und Alkoholeinfluß

Die Letalität bei unseren Patienten zeigt eine starke Abhängigkeit vom Alter. Abgesehen von den unter 10jährigen (n=4) und den 31-40jährigen (hoher Anteil an sehr schweren PKW-Unfällen) steigt sie in etwa proportional mit dem Alter an. Patienten über 70 Jahre (n=9) überlebten nicht (Abb. 9). Die Abhängigkeit ist statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$).
Dagegen zeigt die Letalität keine statistisch signifikante Abhängigkeit von Geschlecht, Unfallhergang oder Alkoholbeteiligung ($p > 0,05$).

3.4.2. Verhältnis von Letalität zu Eletrolyten (Natrium, Kalium, Chlorid)

Es konnte keine statistisch signifikante Beziehung zwischen Elektrolyt-Spiegeln und Letalität gefunden werden ($p > 0,05$).

3.4.3. Verhältnis von Letalität zu Glukose und BUN

Die Abhängigkeit der Letalität von der Höhe des Serumspiegels der Glukose ist statistisch signifikant ($p < 0,05$), die Abhängigkeit wird hoch signifikant, wenn das Erreichen von 200 mg/d als Unterscheidungskriterium genommen wird ($p < 0,001$).
Dagegen war trotz der oben erwähnten höheren BUN-Spiegel der Verstorbenen keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Letalität von BUN festzustellen. Lediglich Werte über 15 mmol/l sind hoch signifikant mit letalem Ausgang verknüpft ($p < 0,01$).

3.4.4. Verhältnis von Letalität zu berechneter und gemessener Osmolalität

Bei der berechneten Osmolalität konnte ebenfalls keine signifikante Beziehung zur Letalität festgestellt werden ($p > 0,05$). Ganz im Gegensatz dazu steht die Abhängigkeit zur gemessenen Osmolalität, die besonders in der ersten Woche zu beobachten ist ($p < 0,05$). Wird das Überschreiten von 300 mmol/l als Kriterium genommen, ist die Korrelation signifikant ($p < 0,05$), bei Werten von 320 mmol/l wird die Korrelation hoch signifikant ($p < 0,01$). Je höher die erreichten Osmolalitätswerte lagen, und je öfter diese erhöhten Werte erreicht wurden, desto höher lag die Letalität. Patienten mit Osmolalitätswerten von über 360 mmol/l, von über 340 mmol/l an mehr als einem Tag oder von über 320 mmol/l an mehr als 3 Tagen überlebten nicht (Abb. 10). Werte unter 280 mmol/l zeigten keine Beziehung zur Letalität.

3.4.5. Abhängigkeit des klinischen Verlaufs von anderen Parametern

Statistisch ließ sich eine Abhängigkeit des klinischen Verlaufs von Natrium, Kalium, Chlorid, BUN, Glukose oder berechneter Osmolalität nicht beweisen ($p > 0,05$), obwohl die Kurvenverläufe dies teilweise vermuten ließen. Die Beziehung zwischen gemessener Osmolalität und klinischem Verlauf war hingegen signifikant ($p < 0,05$), in der ersten Woche sogar hoch signifikant ($p < 0,01$).

3.4.6. Abhängigkeit der gemessenen Osmolalität von anderen Parametern

Erwartungsgemäß war der Zusammenhang zwischen Natrium, Chlorid und Osmolalität höchst signifikant ($p < 0,001$). Die Abhängigkeit der Osmolalität von Glukose war hoch signifikant ($p < 0,01$), von BUN ($p < 0,05$) signifikant. Nach dem

10. Tag wurde auch die Korrelation mit BUN hoch signifikant. Zum Kalium-Spiegel war dagegen kein Zusammenhang feststellbar ($p > 0,05$).

4. DISKUSSION

Die vorgelegten Daten erlauben Aussagen über den Verlauf wichtiger Parameter beim SHT und über deren prognostische Bedeutung, da diese Daten in einer prospektiven und offenen Studie ermittelt wurden. Die untersuchten Patienten sind in Bezug auf Alter, Geschlecht, Unfallort und Verletzungsart mit anderen beschriebenen Gruppen vergleichbar (11,26,56,66). Durch die Bewußtlosigkeit der Patienten und ihre parenterale Ernährung wurden Einflüsse durch verändertes Durstgefühl und psychisch bedingte Wasserhaushaltsstörungen ausgeschaltet (10,52,94). Die tägliche Wasser-Elektrolyt-Bilanzierung ließ iatrogene Veränderungen und störende Begleiterkrankungen wie Diabetes insipidus, SIADH und renale Störungen erkennen (1,10,15,17,23,35,85,97,102, 106). Auftreten solcher Begleiterkrankungen führte gegebenenfalls zum Ausschluß der Patienten aus der Untersuchung entsprechend den oben aufgeführten Ausschlußkriterien.

4.1. SHT und Alter

Die höhere Letalität älterer Menschen beim SHT, die allgemein bekannt ist, mag neben sinkender Kompensationsfähigkeit des Gehirns auch andere Faktoren als Ursache haben wie Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Anfälligkeit für Infektionen und Sekundärerkrankungen etc. (40,56,65, 86,117,130).

4.2. SHT und Natrium sowie Chlorid

Störungen des Natrium- und damit verbunden auch des Chlorid-Haushaltes wurden schon häufig beobachtet und als Folgen von Schock, Fehlinfusion, ADH-Sekretionsstörungen etc. gewertet (1,19,23,25,53,90,105). Ebenfalls bekannt sind die Auswirkungen von Störungen des Natriumhaushaltes auf das ZNS wie Hirnödem, Hirnblutungen und Krämpfe (5,8,19,

29,62,88,109,119,123). Auch bei unseren Patienten konnten Störungen des Natriumhaushaltes beobachtet werden, meist in Form einer Hypernatriämie. Diese Veränderungen blieben jedoch - wohl bedingt durch die parenterale Infusionstherapie und die tägliche Bilanzierung - in weitgehend normalem Rahmen (114). Hyponatriämische Zustände gingen mit rasch progredientem Hirnödem einher, das Dekompressions-Trepanationen notwendig machte. Die Letalität lag für diese Patienten bei 50 % (45).

4.3. SHT und Glukose sowie BUN

Erhöhungen der Serum-Glukose und des BUN sind ebenfalls bekannte Phänomene beim SHT, sie wurden zum Teil erklärt als Teil des Post-Aggressions-Syndroms oder als Folge der hochkalorischen Ernährung (26,54,55,91,93). Die Deutung von Auer, Pentélényi und anderen scheint bestätigt zu werden, die diese Veränderungen auch als Versagen von Zwischenhirnfunktionen sehen (9,92,93). Jedenfalls lassen beide Faktoren in unseren Untersuchungen statistisch verwertbare Abhängigkeiten zu Verlauf und Prognose erkennen. Umgekehrt haben aber auch erhöhte Glukose- und BUN-Spiegel Auswirkungen auf den Zustand der Patienten, ebenfalls über Beeinträchtigungen des ZNS (Koma diabetikum, Nichtketotisches hyperosmolares Koma, Koma urämikum) (7,48,77,89).

4.4. SHT und berechnete und gemessene Osmolalität

Natrium, Glukose und BUN haben maßgeblichen Anteil an der Osmolalität (75,76). Die Osmolalität steigt mit den Serum-Spiegeln der genannten Parameter an. Bei einigen Patienten mit ungünstigem Ausgang ergab sich jedoch bei unseren Untersuchungen eine Differenz, die über den literaturbekannten 5-8 mmol/l liegt (30,58,95,126,129). Solche Osmolalitätsdifferenzen wurden auch bei pädiatrischen, internistischen, chirurgischen und neurologischen Patienten gefunden

und von einigen Autoren als ein Kriterium schlechter Prognose gewertet (18,30,34,47,77,119). Eine Osmolalitätserhöhung tritt auch bei anderen Erkrankungen und Schädigungen des ZNS auf, Untersuchungen bei chronischem Subduralhämatom, Subarachnoidalblutung und Hirntumoren liegen vor, wenn auch zumeist in diesen Veröffentlichungen die Osmolalität nur berechnet und als Funktion von Natrium, Glukose und BUN aufgefaßt wurde (2,3,24,52,88,118,119,121,131). Zwei Patienten unserer Klinik, die wegen eines Angioms bzw. wegen eines Oligodendroglioms operiert wurden, zeigten bei Messungen ebenfalls Osmolalitätsstörungen bis 403 bzw. 371 mmol/l.
Bei unseren SHT-Patienten zeigte sich häufig eine Erhöhung der Osmolalität, die eng mit klinischem Verlauf und Prognose verknüpft war, und die gerade bei erhöhten Werten eine Differenz von bis zu 30 mmol/l zwischen Messung und Berechnung aufwies. Eine Ursache oder Erklärung für diese Erhöhung konnte nicht gefunden werden. Natrium, Glukose und BUN tragen einen Teil dazu bei, der Fehlbetrag läßt sich aber weder durch Blutfett- oder Serumeiweißwerte noch durch Laktat oder sonstige routinemäßig erfaßte Parameter erklären (57,63,95). Ob auch im Blut, ähnlich wie im Gehirn, sogenannte "idiogene Osmole" aktiviert werden oder ob "abnorme" Metaboliten im Serum auftreten, wie von verschiedenen Untersuchern postuliert, konnte hier nicht geklärt werden (7,14,18,38,47).

4.5. Pathophysiologische Bewertung

Die Serumosmolalität ist wohl einer der wichtigsten Parameter des Wasserhaushaltes und der Homöostase des menschlichen Körpers. Die Bedeutung der Osmolalität wird auch dadurch unterstrichen, daß sie bei nahezu allen Spezies und in nahezu allen Lebenssituationen bemerkenswert konstant geregelt wird (45,58). Die Regelung der Osmolalität erfolgt über hypothalamisch-hypophysäre Zentren, hier liegen auch die bislang entdeckten Osmorezeptoren (31,38,42,

67,87,99,124). Eine Störung der Osmoregulation kann als Hinweis auf schwere hypothalamische Schädigung gewertet werden und ist an anderer Stelle als Indiz für "hypothalamischen Tod" bezeichnet worden (45).
Die besondere anatomische Lage der Zentren für die Osmoregulation im Diencephalon ist Ursache für die häufige kontusionelle Schädigung bei SHT. Besonders bei Kindern werden Reizsymptome der Osmoregulation häufig im Verlauf nach SHT gefunden. Das Syndrom der inappropriaten Sekretion von ADH mit daraus resultierender Hypoosmolalität ist mittlerweile allgemein bekannt (15,25).
Der Ausfall der zentralen Osmoregulation muß zur Hyperosmolalität führen. Eine Entgleisung der Osmoregulation beim SHT ist somit als schwerwiegende Folge von ZNS-Störungen zu betrachten, die oft letal endet (6,13,33,44,99,113).
Durch Messung der Osmolalität kann somit die Funktion von Hypophyse und Hypothalamus kontrolliert und evtl. Schädigungen bewertet werden. Dies ist schneller, einfacher und billiger als bisherige Untersuchungen etwa mit aufwendigen Hormonbestimmungen. Die großen Vorteile dieser Untersuchung führen zur Forderung, die Osmolalitätsmessung in das Routineprogramm bei Schwerstkranken aufzunehmen. An einigen Kliniken wurde dieser Forderung bereits entsprochen.

Die Serumosmolalität unserer Patienten lag des öfteren über der kritischen Grenze von 320 mmol/l, oberhalb der mit neurologischen Störungen und mit Durchlässigkeit oder gar Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke zu rechnen ist (6,12,78,110). Noch höhere Osmolalitätswerte führen per se zu Koma und Tod (ab 350 mmol/l) (38,47,77,89). Die zu Prophylaxe und Therapie des Hirnödems oft eingesetzte Osmotherapie kann bei bereits erhöhten Osmolalitätswerten somit pathologische, toxische Werte hervorrufen (4,28,44, 104). Osmotherapie des Hirnödems ohne vorherige Osmolalitätsmessung bringt die Gefahr von fatalen iatrogenen Osmolalitätsentgleisungen mit sich.
Die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke kann zudem zur Aufnahme

toxischer Substanzen in das Gehirn und über die Aufnahme von Osmotherapeutika zum bekannten "Rebound-Phänomen" führen (51). Auch durch hochkalorische Sondenernährung, hyperosmolare Infusionen und ungenügende Wasserzufuhr besteht so die Gefahr von fatalen Osmolalitätsstörungen (44, 114).

4.6. Schlußfolgerungen

Die regelmäßige Bestimmung der Osmolalität, und zwar durch kryoskopische Messung muß somit zur Erkennung und Prophylaxe gefährlicher hypo- und hyperosmolarer Zustände bei bewußtlosen Patienten gefordert werden. Diese Forderung wurde für internistische und chirurgische Patienten bereits von anderer Seite aufgestellt (18,77).
Zur weiteren Klärung der Vorgänge bei Osmoregulationsstörungen nach SHT sind simultane Messungen der Osmolalität und der ADH-Sekretion anzustreben.
Diese Untersuchungen können voraussichtlich mehr Einblick in die Funktion des hypophysär-hypothalamischen Systems eröffnen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 108 Patienten mit schwerem SHT wurde in einer prospektiven Studie der Verlauf der Serumosmolalität und verschiedener Laborparameter bestimmt und auf seine Beziehung zu klinischem Verlauf und Prognose untersucht.
Die Untersuchung ergab die bekannten Abhängigkeiten der Prognose von Alter, Serum-Glukose und BUN. Darüberhinaus wurde eine statistisch hoch signifikante Abhängigkeit zwischen Osmolalität und Letalität festgestellt. Die gemessenen Osmolalitätsstörungen wurden als Ausdruck gestörter Zwischenhirnfunktion aufgefaßt. Der prognostisch mit sehr wesentliche Ausfall der regulatorischen Hypothalamusfunktion bis hin zum "hypothalamischen Tod" kann durch Osmolalitätsmessung einfach erfaßt werden.
Zur Bestimmung wird die einfache kryoskopische Messung empfohlen, da die Berechnung falsche und zu niedrige Werte liefert. Zusätzliche iatrogene Osmolalitätsänderungen müssen vermieden werden oder dürfen nur bei strenger Indikationsstellung und Überwachung z. B. als Osmotherapie angewendet werden.

6. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1:

Punkteskala für klinische Beurteilung
(modifiziert und erweitert nach Glasgow Coma Scale):

B E W U S S T S E I N	Augen-öffnung	spontan	4 Punkte
		auf Anruf	3
		auf Schmerzreiz	2
		gar nicht	1
	Beste motorische Antwort	befolgt Aufforderung	6
		gezielte Schmerzabwehr	5
		ungezieltes Beugen bds.	4
		eins. Strecken	3
		Strecken beidseits	2
		keine Reaktion	1
	Beste Verbal-antwort	orientiert	5
		verwirrt	4
		Wortsalat	3
		unverständliche Laute	2
		keine	1
P U P I L L E	Pupillen-form und Reaktion	normal, L +	7
		normal oder eng, L (+)	6
		erweitert, L +	5
		verengt, L -	4
		erweitert, L -	3
		entrundet, lichtstarr	2
		bds. max. Mydriasis	1

Summe: Beste Punktzahl = 22, schlechteste Punktzahl = 4

Tab. 2:

Punkteskala für Beurteilung des Ausgangs
(nach Glasgow Outcome Scale):

1 Tod
2 Vegetativer Status
3 Schwere Behinderung (wach aber behindert)
4 Mäßige Behinderung (behindert aber unabhängig)
5 Gute Erholung (weitgehend erwerbsfähig)

Tab. 3:

Ausgang anhand Glasgow Outcome Scale nach 3 und 12 Monaten

Ausgang	nach 3 Monaten	nach 12 Monaten
1	46 (43 %)	48 (44 %)
2	5 (5 %)	3 (3 %)
3	24 (22 %)	11 (10 %)
4	29 (27 %)	23 (21 %)
5	4 (4 %)	23 (21 %)

In den Abbildungen 1-8 werden die dokumentierten Parameter dargestellt.
Teil a) zeigt die Mittelwerte aller 108 Patienten in den ersten 14 Tagen nach dem Trauma.
Teil b) zeigt die Kurve aus Teil a) aufgetrennt nach Überlebenden und Verstorbenen. Patienten mit besonders schwerem Trauma starben bereits in den ersten Tagen, Patienten mit besonders günstigem Verlauf konnten schon nach wenigen Tagen verlegt werden. Daher werden alle Patienten nur in den ersten Tagen in den Kurven berücksichtigt, danach werden Patienten mit "mittelschweren" Verläufen allein erfaßt.
Daher sind in Teil c) die Verläufe bis zum Tag des Todes bzw. Entlassung aller 108 Patienten gezeigt.
In Teil d) wurden die Kurven wiederum getrennt nach dem Ausgang.

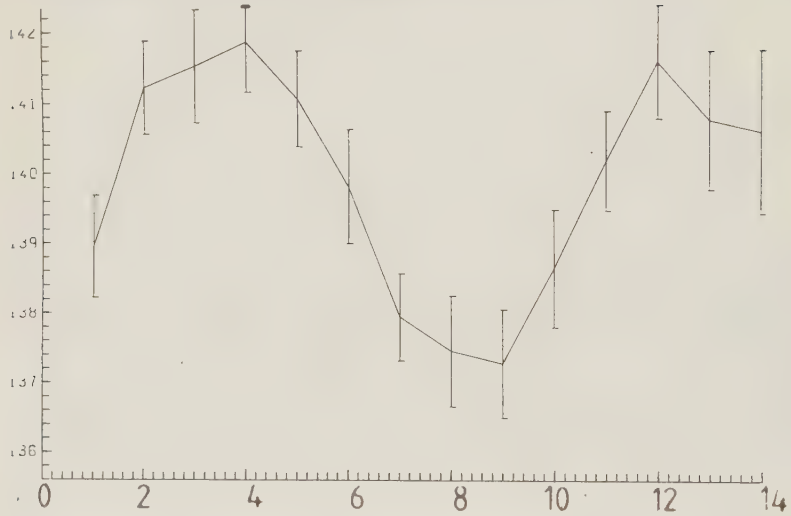
Abb. 1, 2, 3:

Verlauf von Natrium, Kalium und Chlorid

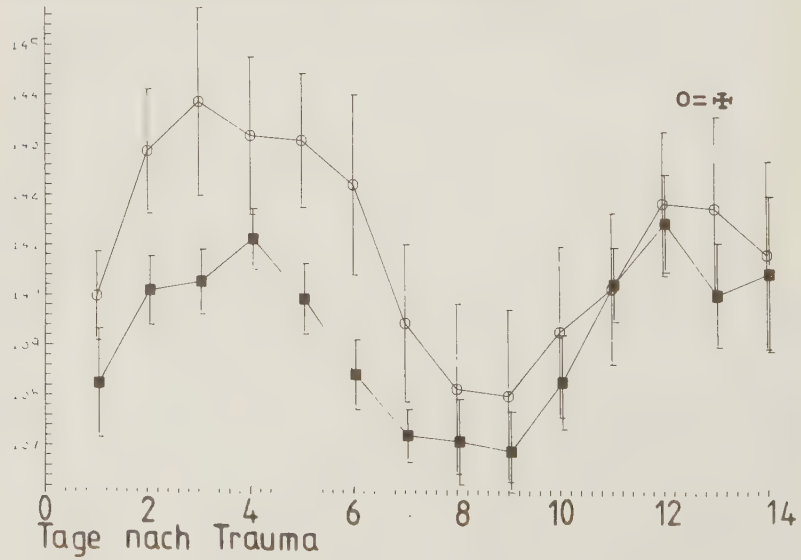
Der mittlere Serumspiegel von Natrium, Kalium und Chlorid bleibt stets im Normbereich, signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen bestehen nicht. Auffallend ist der relativ niedrige Kaliumwert mit 3,8mmol am ersten Tag.

Abb1 Verlauf von Natrium [mmol/l]

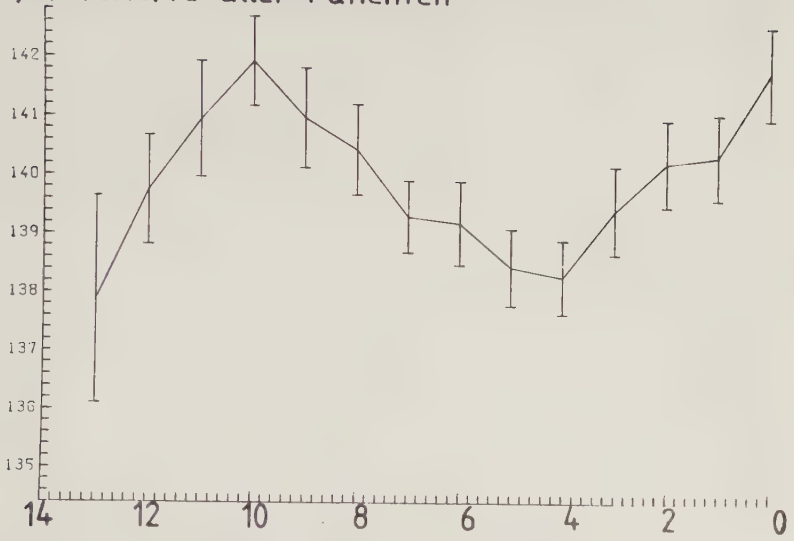
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

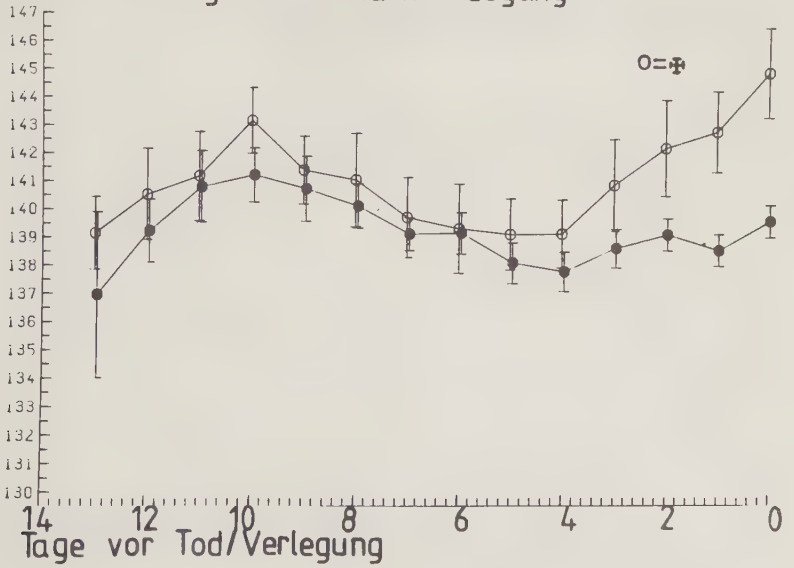
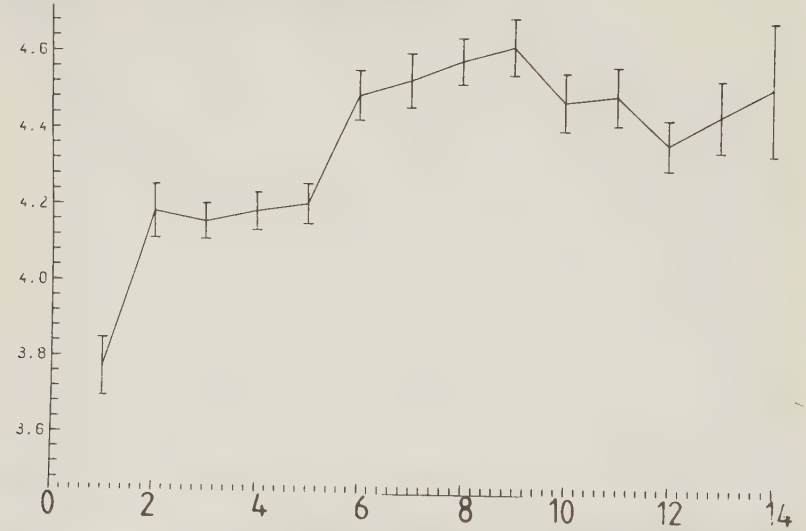
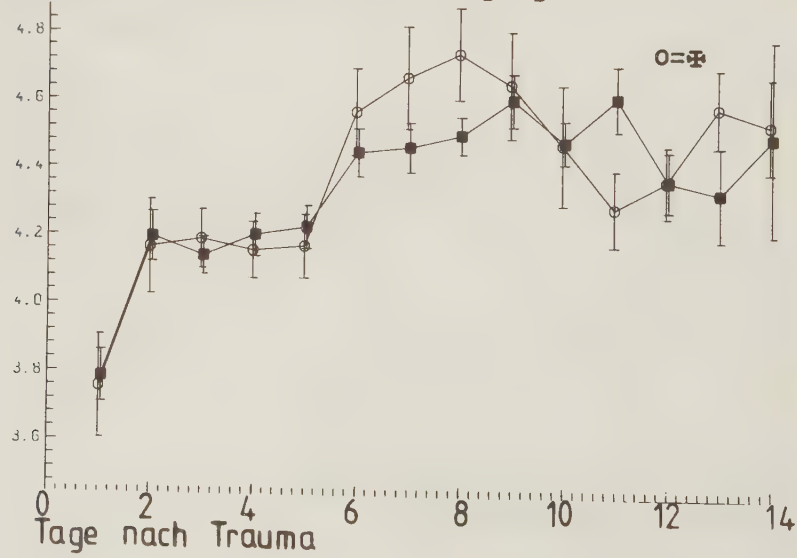


Abb 2 Verlauf von Kalium [mmol/l]

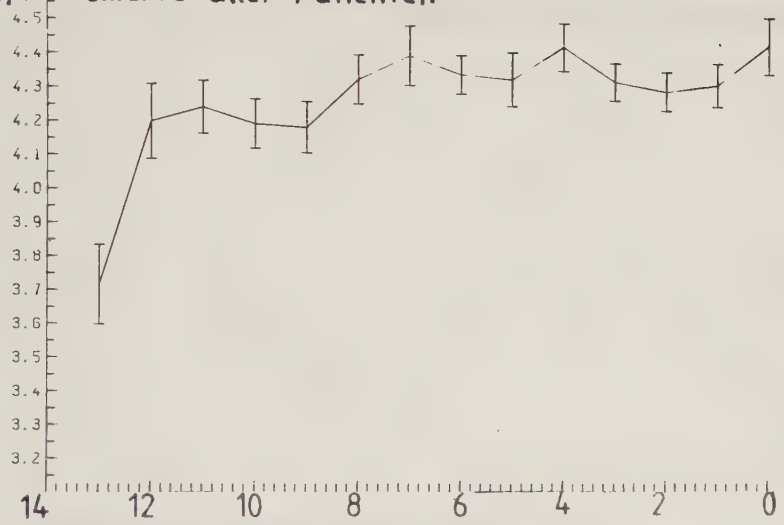
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

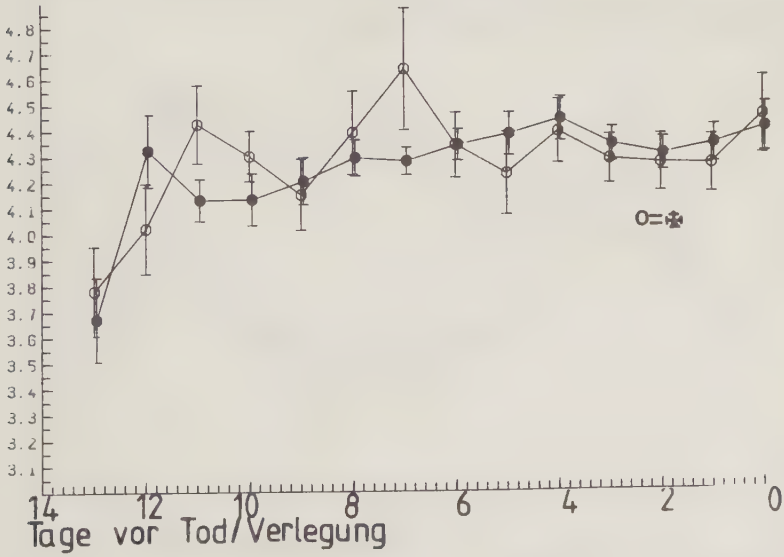
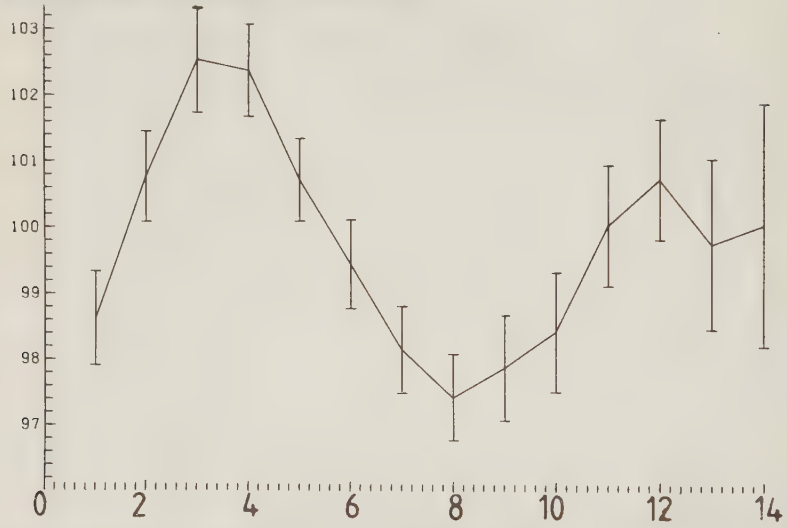
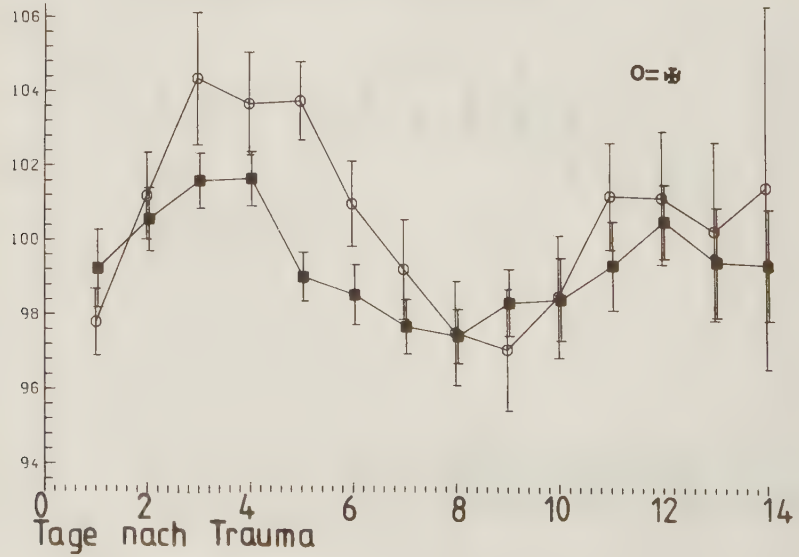


Abb3 Verlauf von Chlorid [mmol/l]

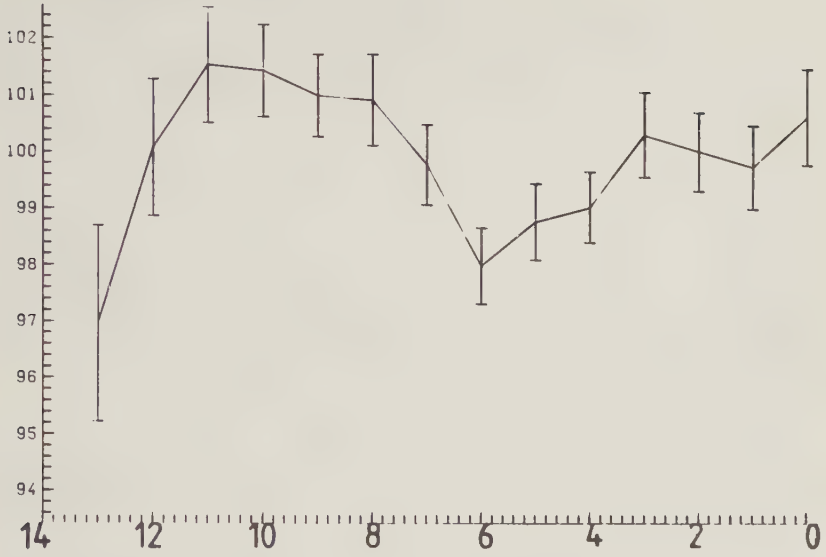
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

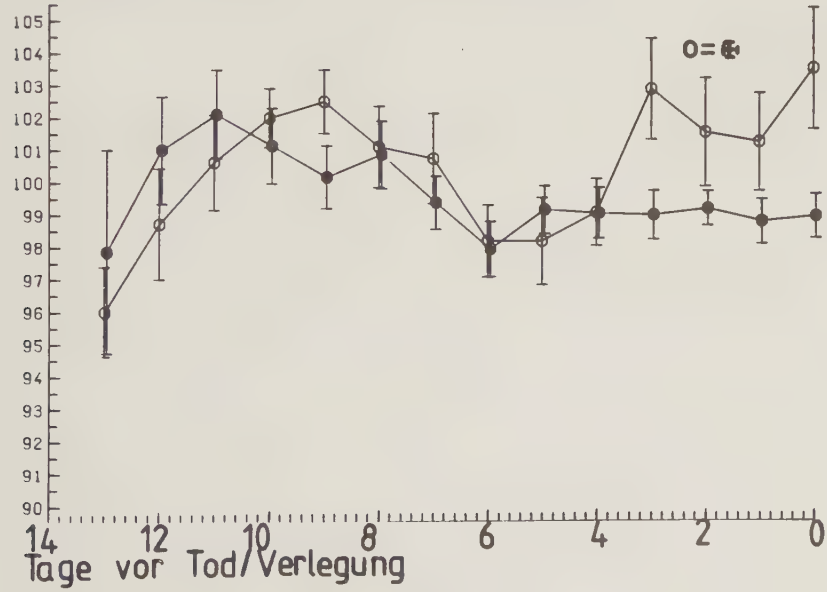


Abb. 4:
Glukose
Die Glukose-Mittelwerte liegen stets über dem Normbereich, es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei Überlebenden gehen die Werte bis zur Entlassung unter 140 mmol/l zurück, bei den Verstorbenen dagegen steigen sie bis zum Tod über 220 mmol/l an.

Abb. 5:
BUN
Die BUN-Mittelwerte liegen ab dem 3. Tag über dem Normbereich, auch hier bestehen signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Werte steigen mit der Liegezeit an.

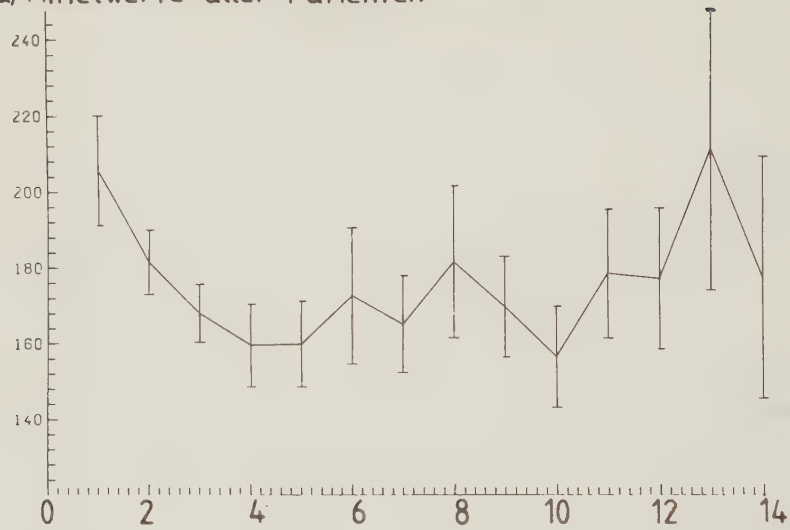
Abb. 6:
Berechnete Osmolalität
Die Mittelwerte bleiben im Normbereich. Verstorbene haben nicht signifikant höhere Werte.

Abb. 7:
Gemessene Osmolalität
Die gemessene Osmolalität hat erhöhte Werte in den ersten 4 Tagen und ab dem 10. Tag. Überlebende haben nahezu immer normale Werte, die Verstorbenen nahezu immer gesteigerte Mittelwerte, die bis zum Tod auf über 325 mmol/l ansteigen.

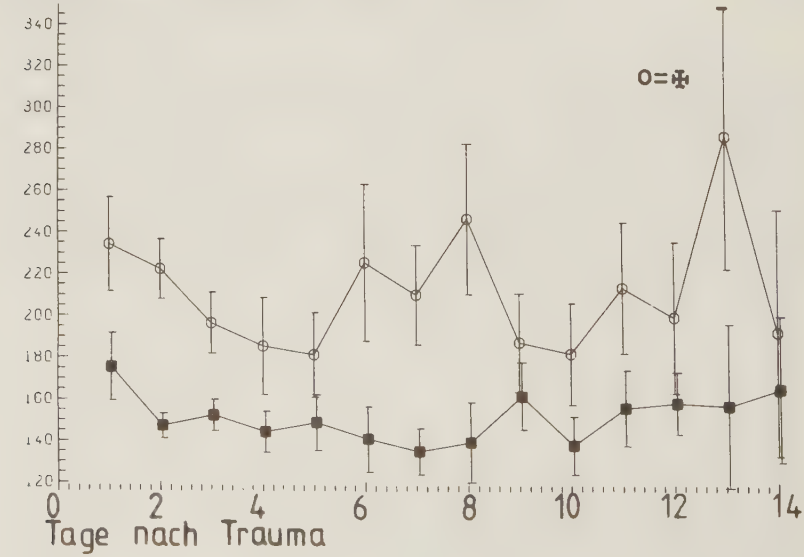
Abb. 8:
Verlauf von klinischem Status
Der klinische Status beginnt mit niedrigen Werten um 5-6 Punkte und steigt dann langsam an. Bei Überlebenden werden bis zur Entlassung/Verlegung 10 Punkte erreicht, die Werte verstorbener Patienten fallen auf 4 Punkte ab.

Abb 4 Verlauf von Glucose [mg/dl]

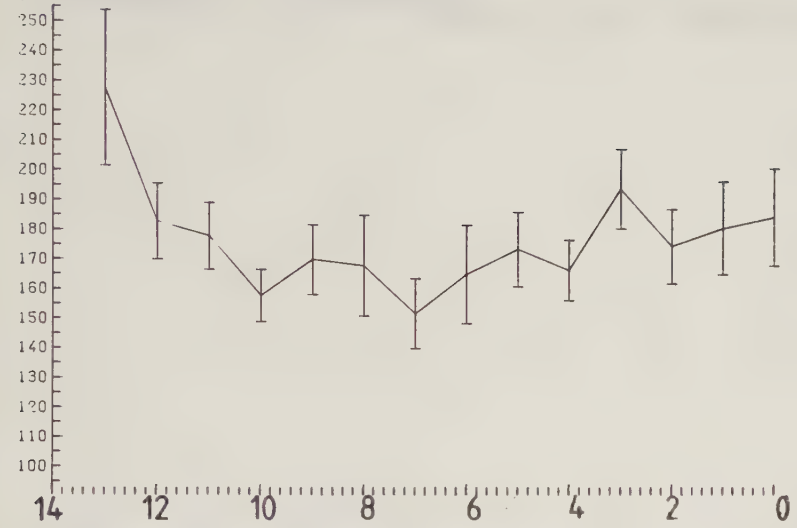
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

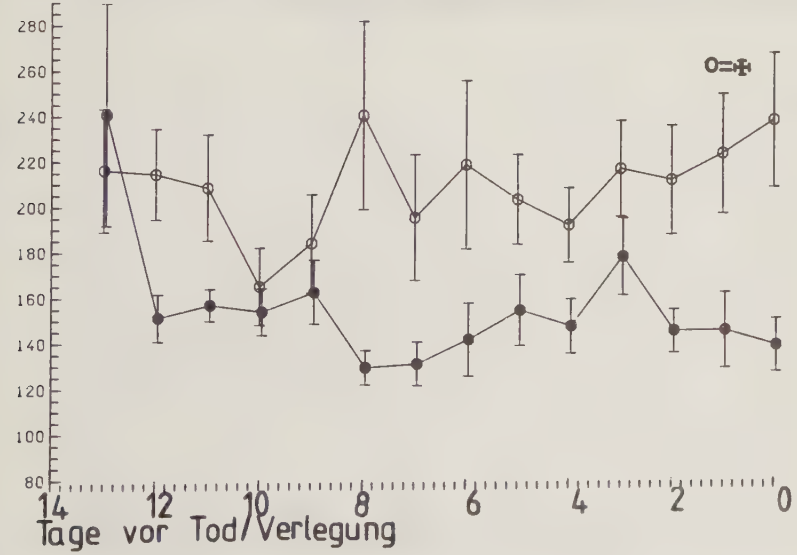
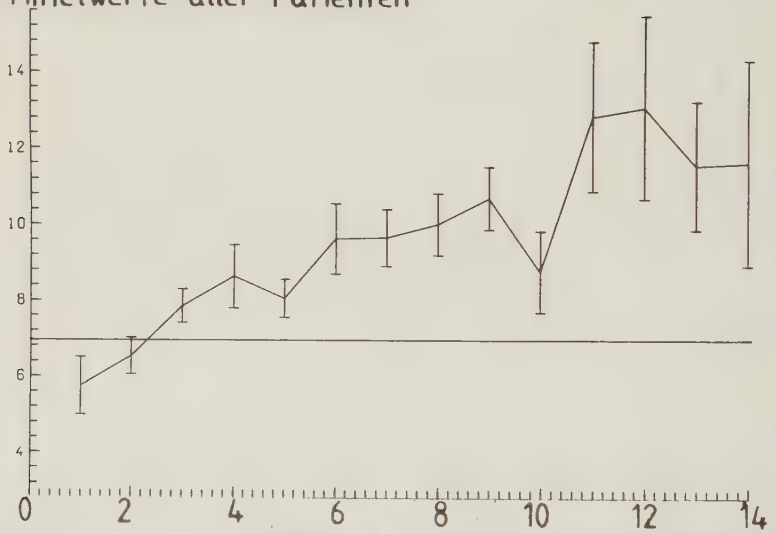
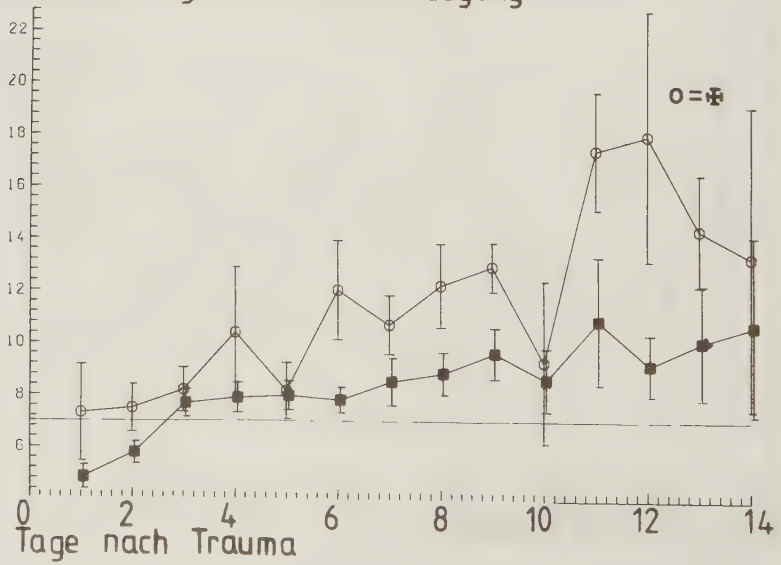


Abb 5 Verlauf von BUN [mmol/l]

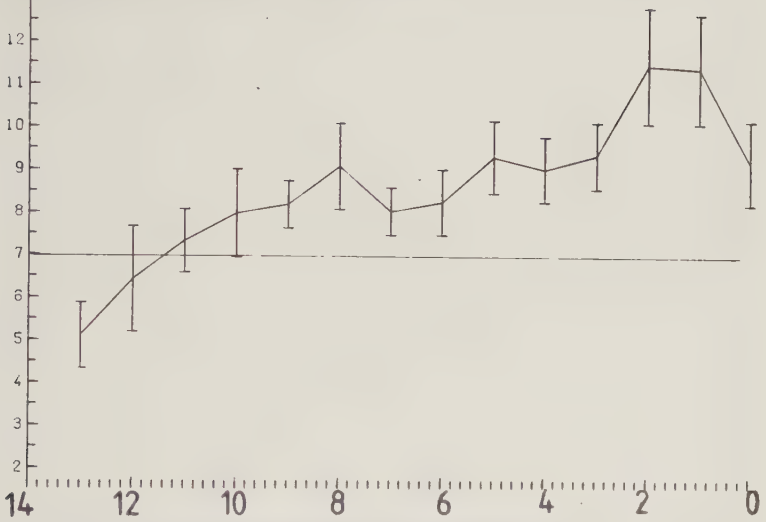
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

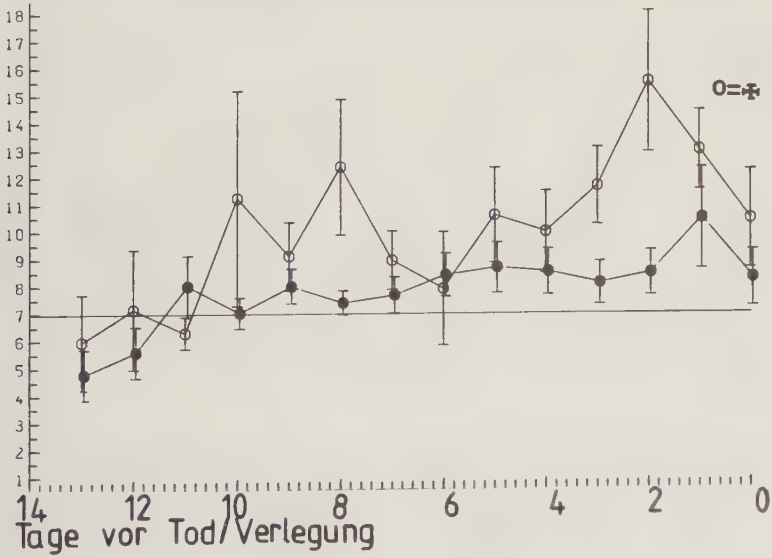
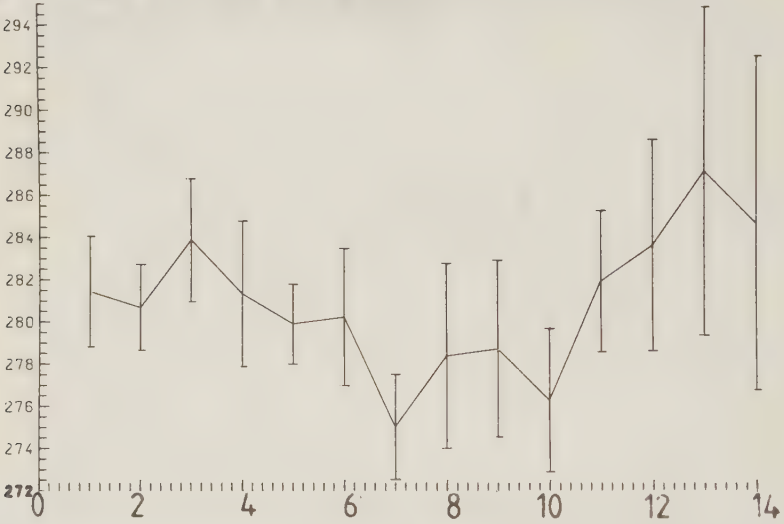
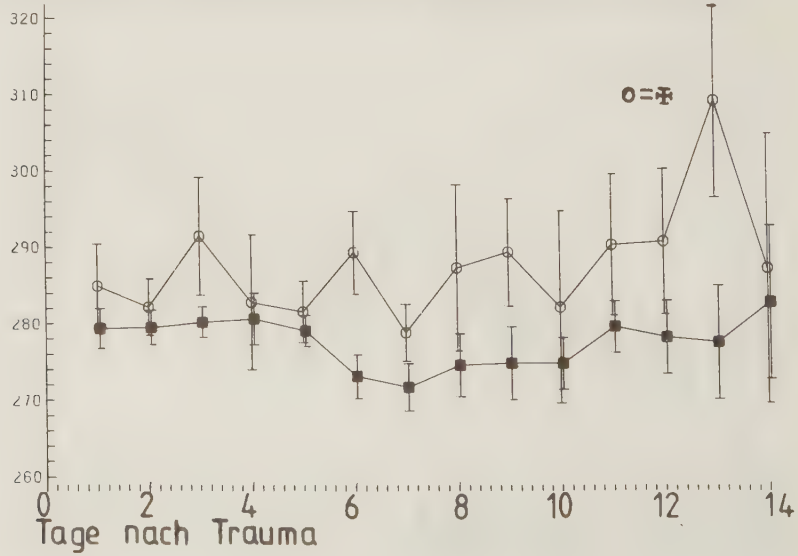


Abb 6 Verlauf von Osm berechnet [mmol/l]

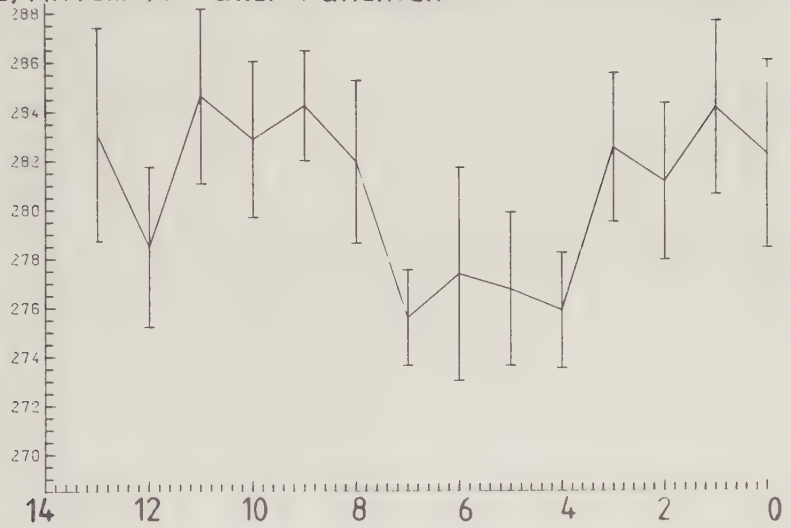
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

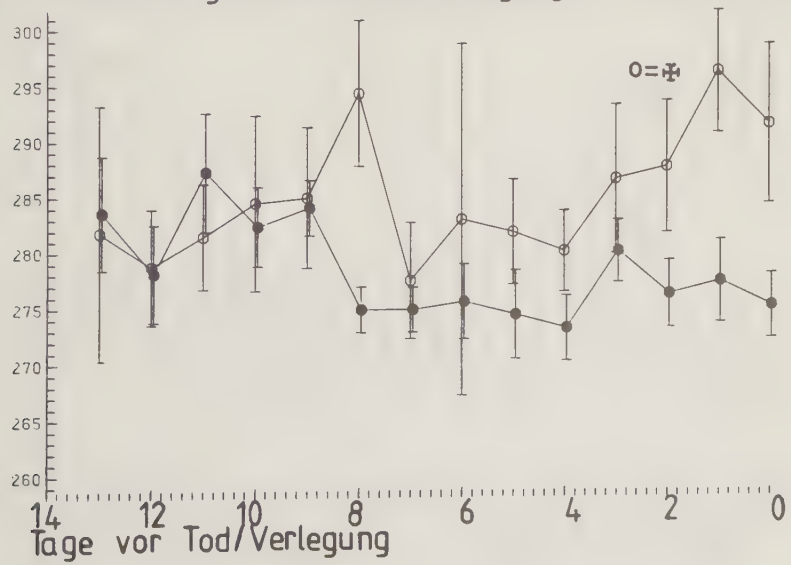
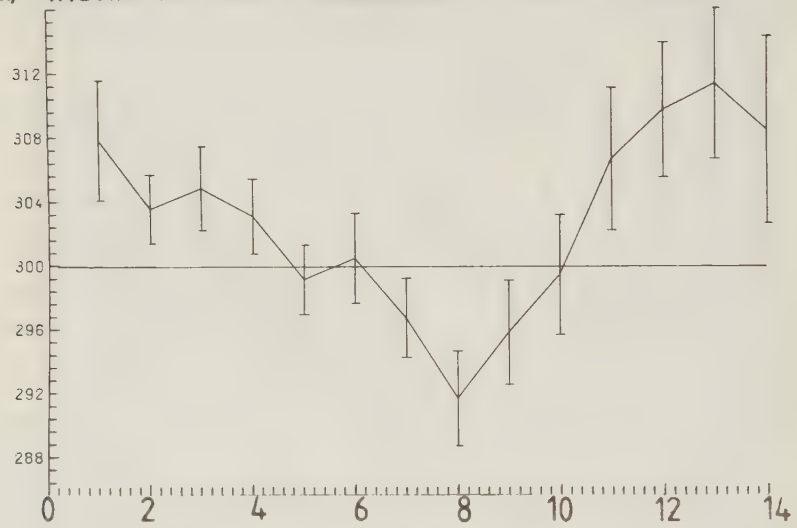
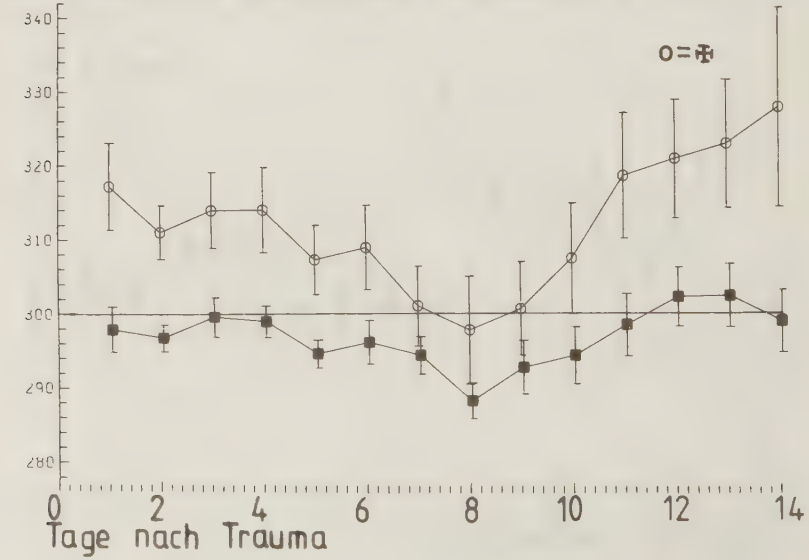


Abb7 Verlauf von Osm gemessen [mmol/l]

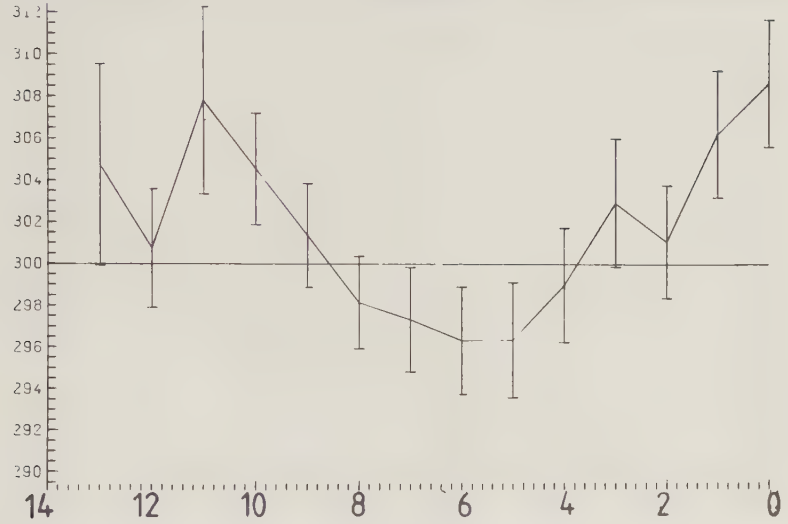
a) Mittelwerte aller Patienten



b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang

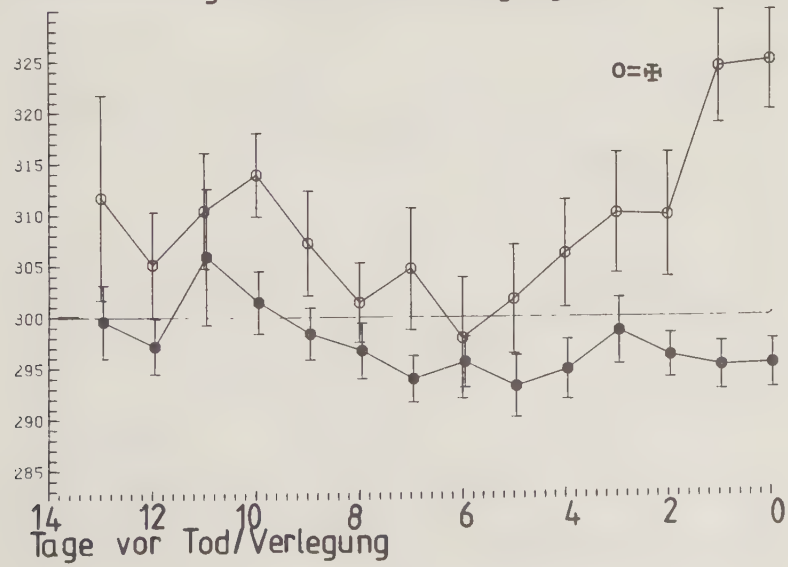
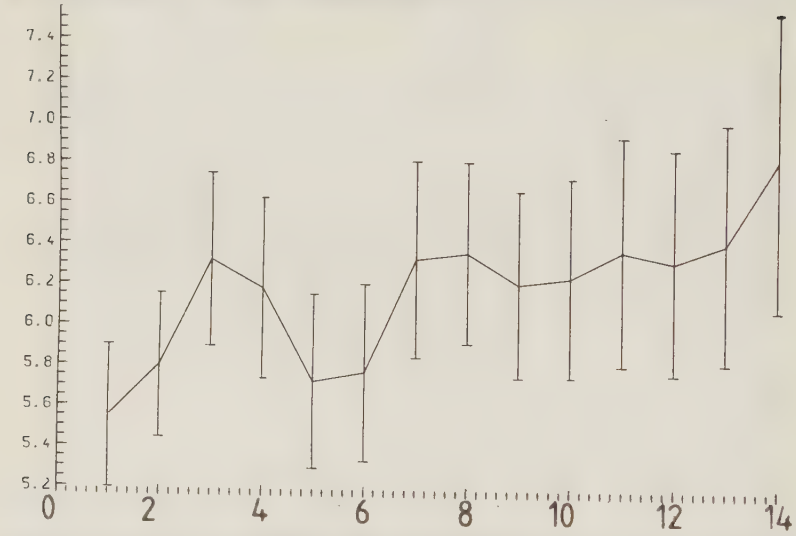
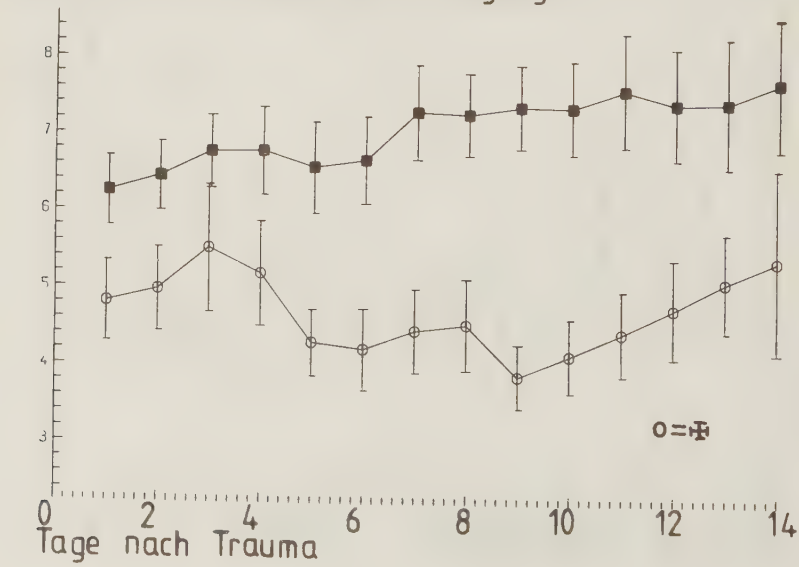


Abb 8 Verlauf von Klin. Status [Punkte]

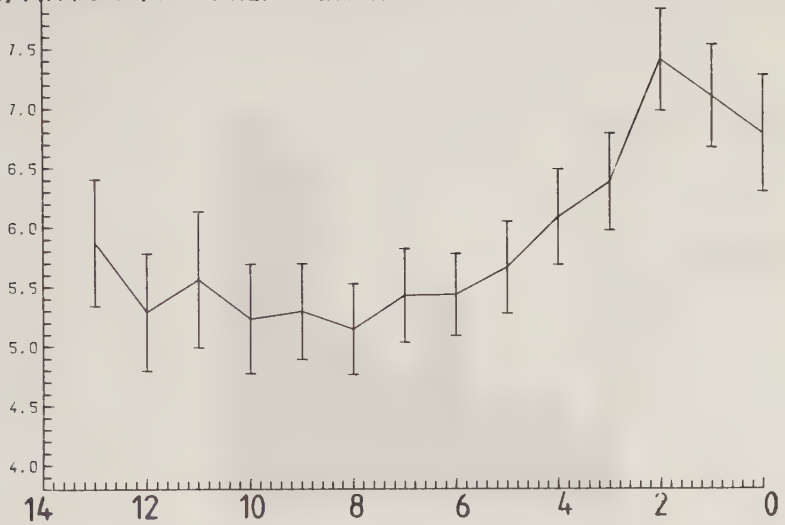
a) Mittelwerte aller Patienten



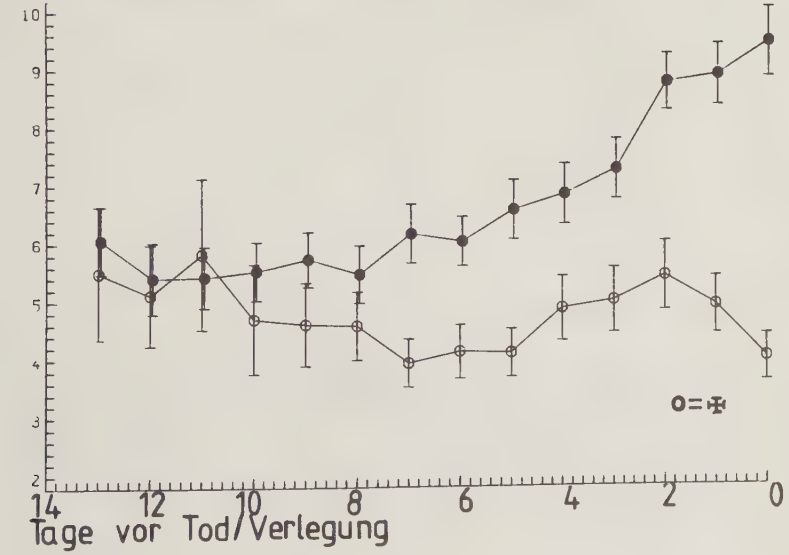
b) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



c) Mittelwerte aller Patienten



d) Mittelwerte getrennt nach Ausgang



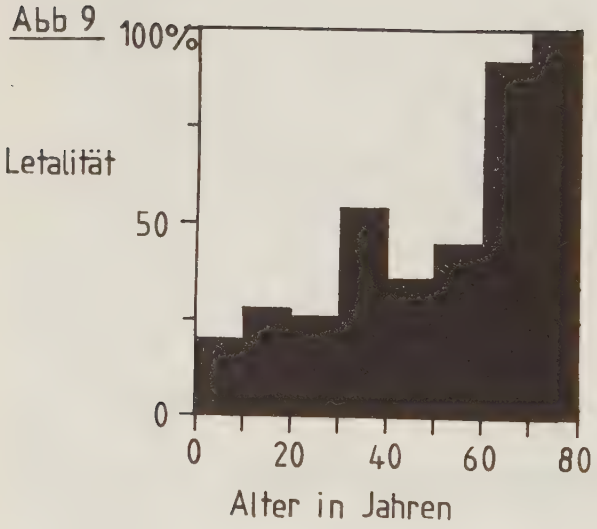


Abb. 9:
Letalität in Abhängigkeit vom Alter

Die Sterblichkeit steigt mit zunehmendem Alter.

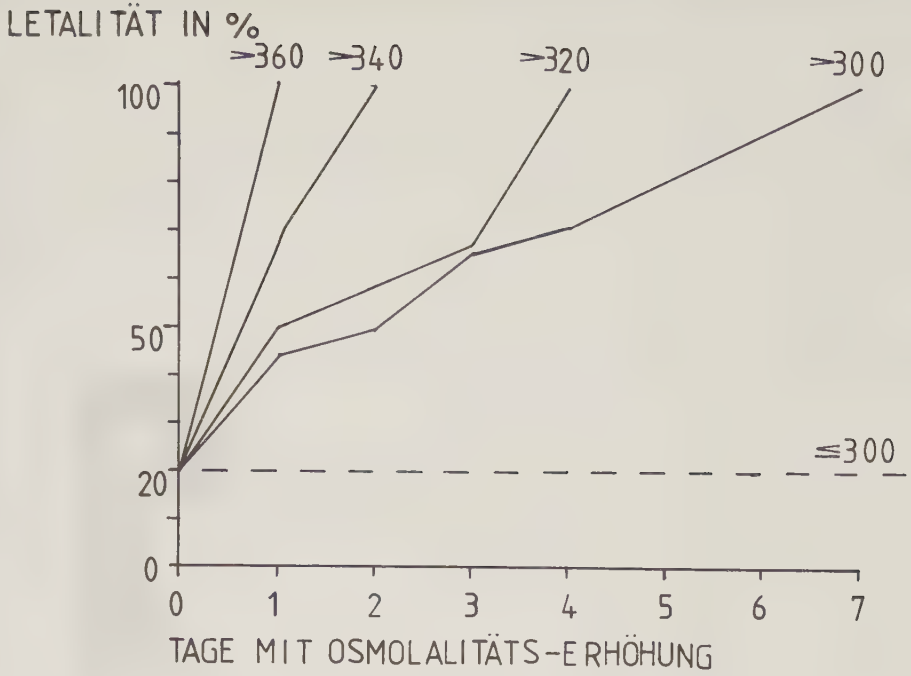


Abb. 10:
Letalität in Abhängigkeit von erreichter Osmolalität

Die Letalität ist umso höher, je höher die Serumosmolalität liegt und je öfter diese Werte auftreten. Unter 300 mmol/l beträgt sie lediglich 20 %, bei Werten über 360 mmol/l dagegen 100 %.

Abb 11

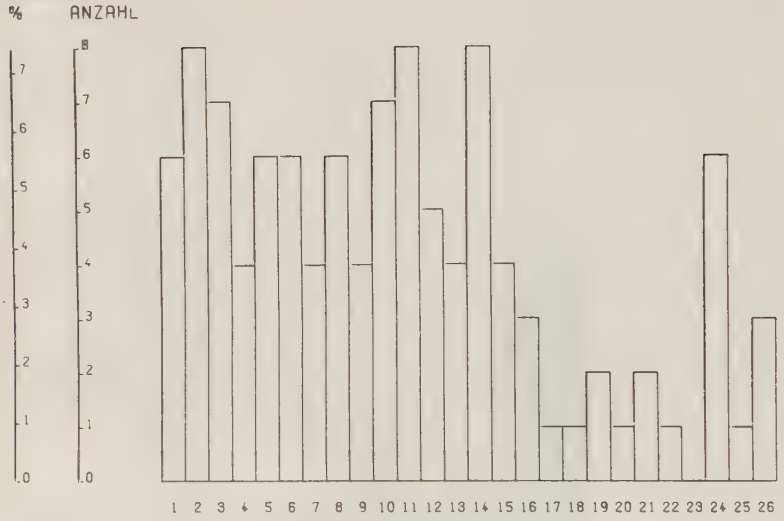


Abb. 11: Liegezeit in Tagen
Die Patienten befanden sich zwischen 1 und 26 Tagen auf der Intensivstation, die mittlere Liegezeit lag bei 10 Tagen.

Abb 12

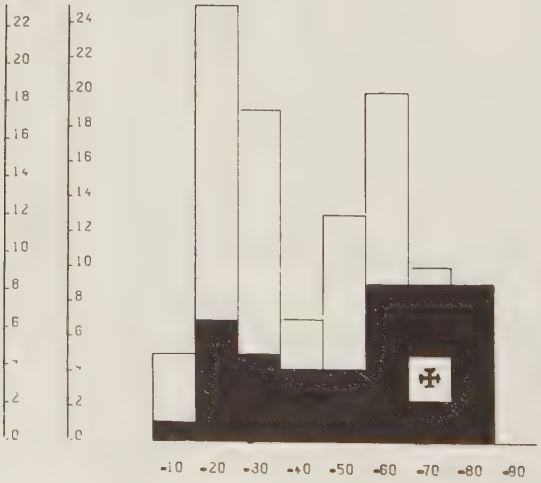


Abb. 12: Alter der Patienten
Besonders häufig wurden Patienten im Alter um 20 und um 50 Jahre verletzt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALLOTT, E. N., B. M. OXFORD:
Sodium and chlorine retention without renal disease.
Lancet, 1035-1037 (1939)

2 AMACHER, A. L.:
Endoscopic Ventriculostomy, Letter to the Editor.
Surg. Neurol., 9, 450 (1978)

3 ANDLER, W., K. ROOSEN und V. REINHARDT:
Hypothalamisch bedingte Störungen der Osmoregulation im Kindesalter.
Neurochirurgia, 22, 56-68 (1979)

4 ANTIDORMI, G., F. VISALLI:
La Valutazione delle Glicemia come Strumento Prognostico nel Traumatizzato Cranico.
Boll. Soc. It. Biol. Sper., 52, 1089-1093 (1976)

5 ARIEFF, A. I., and R. GUISADO:
Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states.
Kidney International, 10, 104-116 (1976)

6 ARIEFF, A. I., R. GUISADO, and V. C. LAZAROWITZ:
Pathophysiology of Hyperosmolar States.
In: ANDREOLI, T. E., et al.: Disturbances in body fluid osmolality, pp. 227-265,
Bethesda, American Physiol. Soc. 1977

7 ARIEFF, A. I., CH. R. KLEEMAN, A. KHEUSHKERIAN, and H. BAGDOYAN:
Studies on Mechanisms of Cerebral Edema in Diabetic Comas.
J. Clin. Invest. 52, 571-583 (1973)

8 ARIEFF, A. I., F. LLACH, S. G. MASSRY, and A. KERIAN:
Neurological Manifestations and Morbidity of Hyponatremia: Correlation with Brain Water and Electrolytes.
Medicine, 52, 121-129 (1976)

9 AUER, L., G. GELL, B. RICHLING, and R. OBERBAUER:
Predicting Outcoma After Severe Head Injury - A Computer-Assisted Analysis of Neurological Symptoms and Laboratory Values.
Acta Neurochir., Supp. 28, 171-173 (1979)

10 AUER, L., H. HOLZER, H. TRITTHART, and G. GELL:
Azotaemia in Severe Head Injury - Central Dysregulation or Renal Failure?
Acta Neurochir., 41, 355-361 (1978)

11 AUER, L., E. MARTH, W. PETEK, H. HOLZER, and G. GELL:
The prognostic value of biochemical Data from Blood and CSF: Analysis in Patients with Severe Head Injury
Advances in Neurosurgery, Vol. 5, 132-137 (1978)

12 BAETHMANN, A.:
Das Hirnödem mechanischer, zirkulatorischer, osmotischer, metabolischer und toxischer Genese.
In: AHNEFELD, F. W.: Der bewußtlose Patient, S. 56-75, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1978.

13 BAETHMANN, A.:
Pathophysiological and pathochemical aspects of cerebral edema.
Neurosurg. Rev., 1, 85-100 (1978)

14 BAKER, R. J.:
Newer Techniques in Evaluation of injured Patients.
Surg. Clin. N. Am., 55, 31-42 (1975)

15 BARTTER, F. C., W. B. SCHWARTZ:
The Syndrome of inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone.
Am. J. Med., 42, 790-806 (1976)

16 BERG, G., F. MATZKIES:
Fortschritte auf dem Gebiet der künstlichen Ernährung.
Deutsches Ärzteblatt, 41, 2439-2441 (1977)

17 BLAND, J. H.:
Clinical recognition and management of disturbances of body fluid, 2nd Edition,
Philadelphia-London, W. B. Saunders 1956.

18 BOYD,D.R., H. M. ADDIS, C. CHILIMINDRIS, R. J. LOWE, F. A. FOLK, R. J. BAKER:
Utilization of Osmometry in Critically Ill Surgical Patients.
Arch. Surg., 102, 363-372 (1971)

19 BRATUSCH-MARRAIN, P., G. KLEINBERGER, M. PICHLER:
Das hypernaträmisch-hyperosmolare Syndrom.
Dtsch. Med. Wschr., 106, 210-214 (1981)

20 BRIHAYE, J., R. A. FROWEIN, F. LOWE:
Coma Scaling. Report on the Meeting of the W.F.N.S. Neuro-Traumatology Committee,Brussels. Acta Neurochir., 40, 181-184 (1978)

21 BRINK, J. D., C. IMBUS, J. WOO-SAM:
Physical recovery after severe closed head trauma in children and adolescents.
J. Pediat., 97, 721 (1980)

22 BRUCE, D. A., L. SCHUT, L. A. BRUNO, J. H. WOOD, L. N. SUTTON:
Outcome following severe head injuries in children.
J. Neurosurg., 48, 679-688 (1978)

23 CRAWFORD, J. D., PH. R. DODGE:
Complications of Fluid Therapie in Neurologic Disease.
Pediatr. Clin. N. Amer., 11, 1029-1051 (1964)

24 CRIGLER, J. F., S. SUH:
Hyperosmolarity in Patients Following Radical Surgical Treatment of Craniopharyngioma.
Am. J. Dis. Child., 102, 469-470 (1961)

25 DAVIS, B. P., V. J. MATUKAS:
Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after cerebral injury.
J. Oral. Surgery, 34, 609-615 (1976)

26 DELOOF, TH., J. BERRE, F. GENETTE, A. VAN DE STEENE, E. MOUAWAD:
Disturbances of the Carbohydrate Metabolism in Acute Head Trauma.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 113-114 (1979)

27 DIEM, K., C. LENTNER:
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Basel 1968

28 DIONIGI, R., G. BELLINZONA, O. TRENTINI, S. PARRINI, A. MAPELLI:
Uso del glicerolo nel coma da trauma cranico. Effetti osmotici.
Minerva Anestesiologica, 43, 637-638 (1977)

29 DODGE, PH. R., J. D. CRAWFORD, J. H. PROBST:
Studies in Experimental Water Intoxication.
Arch. Neur., 5, 513-529 (1960)

30 DORWART, W. V., L. CHALMERS:
Comparison of Methods for Calculating Serum Osmolality from Chemical Concentrations, and the Prognostic Value of such Calculations.
Clin. Chem., 21, 190-194 (1975)

31 DURHAM, R. M., D. NOVIN:
Slow potential changes due to osmotic stimuli in supra-optic nucleus of the rabbit.
Am. J. Physiol., 219, 293-298 (1979)

32 ELKINTON, J. R., A. W. WINKLER, T. S. DANOWSKI:
Transfer of cell sodium and potassium in experimental and clinical conditions.
J. Clin. Invest., 27, 74-81 (1948)

33 EMMRICH, P.:
Das hyperosmolare Syndrom.
Notfallmedizin, 3, 515-521 (1977)

34 EMMRICH, P., U. STECHELE:
Hyperosmolares Syndrom im Kindesalter. Klinisches Bild und Therapie.
Med. Klin., 70, 1463-1468 (1975)

35 ENGSTROM, W. W., A. LIEBMANN:
Chronic Hyperosmolarity of the Body Fluids with a Cerebral Lesion Causing Diabetes Insipidus and Anterior Pituitary Insufficiency.
Am. J. Med., 15, 180-186 (1953)

36 FEUER, H.:
Early Management of Pediatric Head Injury.
Pediatr. Clin. North America, 22, 425-431 (1975)

37 FISHMAN, R. A.:
Brain Edema.
New Eng. J. Med., 293, 706-711 (1975)

38 FISHMAN, R. A.:
Cell Colume, Pumps, and Neurologic Function: Brain's Adaptation to Osmotic Stress.
In: PLUM, F.: Brain Dysfunction in Metabolic Disorders, pp. 159-172, New York, Raven Press, 1974

39 FROWEIN, R. A.:
Classification of Coma.
Acta Neurochir., 34, 5-10 (1976)

40 FROWEIN, R. A.:
Prognostic Assessment of Coma in Relation to Age.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 3-12 (1979)

41 GAAB, M.:
Zur Morphokinese der "Verney'schen Cysten" im Nucleus Supraopticus.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1973

42 GAAB, M., F. ENGELHARDT:
Zur Genese der "Verney'schen Cystem im Nucleus supra-opticus.
Verh. Anat. Ges., 69, 579-586 (1975)

43 GAAB, M., O. E. KNOBLICH, K. DIETRICH, P. GRUSS:
Miniaturized Methods of Monitoring Intracranial Pressure in Craniocerebral Trauma Before and After Operation.
Advances in Neurosurgery, Vol. 5, 5-11 (1978)

44 GAAB, M., K. W. PFLUGHAUPT, M. RATZKA, R. WODARZ, P. GRUSS:
Critical Intracranial Effects of Osmotherapy.
Advances in Neurosurgery, Vol. 6, 193-205 (1978)

45 GAAB, M., H. A. TROST, I. HAUBITZ, K. W. PFLUGHAUPT, E. HALVES:
Osmoregulation, Brain Damage and Prognosis.
Advances in Neurosurgery, Vol 8, 337-346 (1980)

46 GAAB, M., H. A. TROST, K. W. PFLUGHAUPT:
The Prognostic Value of Osmolality Within the First Week of Sustaining Head Injury.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 115-119 (1979)

47 GILL, W., H. R. CHAMPION, et al.:
Serum Hyperosmolality in the Injured Patient.
M. D. State Med. J., 27 (3), 60-63 (1978)

48 GLASER, G. H.:
Brain Dysfunction in Uremia.
In: PLUM, F.: Brain Dysfunction in Metabolic Disorders, pp. 173-199, New York, Raven Press, 1974

49 GOBIET, W., W. J. BOCK, J. LIESEGANG, W. GROTE:
Treatment of Acute Cerebral Edema with High Dose of Dexamethasone.
In: Intracranial Pressure, Vol. 3, pp. 231-235, Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1976.

50 GOFFERJE, H., H. LANDGRAF, W. VON SCHWERIN, K. SCHULTIS:
Zur Osmo-Onkotherapie bei Hirnödem.
Infusionstherapie, 2, 355-358 (1975)

51 GOFFERJE, H., E. LANG:
Praxis der Infusionstherapie und parenteralen Ernährung.
Infusionstherapie, 4, 235-245 (1977)

52 GOLONKA, J. E., J. A. RICHARDSON:
Post-concussive hyperosmolality with loss of thirst, and resetting of the osmostat.
Clin. Res., 16, 136 (1968)

53 GORDON, G. L., F. GOLDNER:
Hypernatremia, Azotemia and Acidosis after Cerebral Injury.
Am. J. Med., 23, 543-553 (1957)

54 GULATI, D. R.:
Metabolic Disturbances in Head Injuries.
Neurology India, 25, 135-142 (1977)

55 HAUSDÖRFER, J., W. HELLER, H. JUNGER, P. OLDENKOTT, CH. STOLZ:
Changes of metabolism detected after head injury in patients and rats.
Resuscitation, 2, 261-273 (1973)

56 HEISS, E., G. GROHMANN, H. WEILAND:
Klinik des Schädel-Hirn-Traumas.
Klinikarzt, 10, 21-33 (1981)

57 HENDRY, E. B.:
The osmotic pressure and chemical composition of human body fluids.
Clin. Chem., 8, 246-265 (1962)

58 HENDRY, E. B.:
Osmolarity of Human Serum and of Chemical Solutions of Biologic Importance.
Clin. Chem., 7, 156-164 (1961)

59 HUK, W., B. SCHEELE:
Schädel-Hirn-Trauma: Die apparative und instrumentelle Diagnostik.
Klinikarzt, 10, 13-18 (1981)

60 JENNETT, B., M. BOND:
Assessment of Outcome After Severe Brain Damage.
Lancet, 1, 480-484 (1975)

61 JURCZYK, W., Z. HUBER, L. WOLOWICKA, T. KNITTER:
Wykladniki Zaburzen Gospodarki Bialkowej, Wodnoelektrolitowej i Badan Gazometrycznych U 105 Zmarlych Nastepstwie Urazow Czaskowo-Mozgowych.
Pat. Pol., 25, 513-523 (1974)

62 KAHN, A., E. BRACHET, D. BLUM:
Controlled Fall in Natremia and Risk of Seizures in Hypertonic Dehydration.
Intens. Care Med., 5, 27-31 (1979)

63 KEYS, A.:
The study of colloidal dimensions, thermodynamic activity, and the mean molecular weight of the mixed proteins in blood serum.
J. Phys. Chem., 42, 11-20 (1938)

64 KLEEMAN, CH. R.:
Water metabolism.
In: MAXWELL, M. H., CH. R. KLEEMAN: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 2nd edition, pp.215-295, New York, McGraw-Hill 1972.

65 KLINGER, M.:
Prognose und Rehabilitation beim Schädel-Hirn-Trauma.
Klinikarzt, 10, 56-66 (1981)

66 KOSLOWSKI, L. und H. RICHTER:
Das frische Schädel-Hirn-Trauma aus der Sicht des Allgemein-Chirurgen.
Stuttgart, Enke, 1970

67 KOWZLOWSKI, S., E. SZCEPANSKA-SADOWSKA:
Mechanisms of Hypovolaemic Thirst and Interactions between Hypovolaemia, Hyperosmolality and the Antidiuretic System.
In: PETERS, G., et al.: Control mechanisms of drinking, pp. 25-35, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1975.

68 KUNZE, S., F. ALBERT:
Operative Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma.
Klinikarzt, 10, 34-39 (1981)

69 LANGFITT, TH. W.:
Measuring the outcome from head injuries.
J. Neurosurg., 48, 673-678 (1978)

70 LANKSCH, W., TH. GRUMME, E. KAZNER:
Schädel-Hirn-Verletzungen im Computertomogramm.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1978

71 LAUSBERG, G.:
Zentrale Störungen der Temperaturregulation.
Acta Neurochir., Suppl. 19, (1972)

72 LEAF, A., J. Y. CHATILLON, O. WRONG, E. P. TUTTLE:
The Mechanism of the Osmotic Adjustment of Body Cells as Determined in Vivo by the Volume of Distribution on a Large Water Load.
J. Clin. Invest., 33, 1261-1268 (1954)

73 LICHTENBERGER, E., ST. KUNZE:
Schwere Schädel-Hirn-Verletzungen: Überwachung und konservative Intensivbehandlung.
Klinikarzt, 10, 40-55 (1981)

74 LOEB, J. N.:
The Hyperosmolar State.
N. Eng. J. Med., 290, 1184-1187 (1974)

75 MAIROSE, U. B.:
Osmolalitätsprobleme.
Infusionstherapie, 3, 117-119 (1976)

76 MAIROSE, U. B.:
Osmolalität und Azotämie.
Dtsch. Med. Wschr., 102, 1894-1895 (1977)

77 MAJDANDZIC, J., D. LANGE, H. P. SCHUSTER, L. S. WEILEMANN, und CH. REY:
Untersuchungen zur prognostischen Relevanz von Osmolalitätsparametern bei kritisch Kranken einer internen Intensivstation.
Intensivmed., 18, 126-129 (1981)

78 MANTZ, J. M., J. D. TEMPE, A. JAEGER, D. KURTZ:
Das hyperosmolare Koma.
Münch. Med. Wschr., 118, 395-404 (1976)

79 MARSHALL, L. F., R. W. SMITH, L. A. RAUSCHER, H. M. SHAPIRO:
Mannitol dose requirements in brain-injured patients.
J. Neurosurg., 48, 169-172 (1978)

80 MATTAR, J. A., M. H. WEIL, H. SHUBIN, L. STEIN:
Cardiac Arrest in the Critically Ill. II. Hyperosmolal States Following Cardiac Arrest.
Am. J. Med., 56, 162 (1974)

81 MAXWELL, M. H., CH. R. KLEEMAN:
Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 2nd edition, New York, McGraw-Hill 1972.

82 MCLAURIN, R. L., L. R. KING:
Metabolic Monitoring of Neurosurgical Patients.
Clin. Neurosurg., 22, 476-486 (1975)

83 MEHEROTRA, T. N., V. S. SINGH:
Metabolic Studies in Subarachnoid Haemorrhage.
J. Ass. Phys. India, 22, 821-827 (1974)

84 MICKELL, J. J., D. H. REIGEL, D. R. COOK, R. E. BINDA, P. SAFAR:
Intracranial Pressure: Monitoring and Normalization Therapy in Children.
Pediatrics, 59, 606-613 (1977)

85 MÜLLER, M. U., J. R. BIERICH:
Zerebraler Salzverlust als Schwartz-Bartter-Syndrom des Kindesalters.
Mschr. Kinderheilk., 124, 66-70 (1976)

86 OROSZ, E.:
Factors Influencing the Outcome of Coma in Severely Injured Patients.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 137-139 (1979)

87 PANDALAI, K. R., T. F. LEVEQUE:
Sensitivity of neurosecretory cells to stress.
Anatomical Record, 115, 406-407 (1953)

88 PAPILE, L. A., J. BURSTEIN, R. BURSTEIN, H. KOFFLER, B. KOOPS:
Relationships of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventriculare hemorrhage.
J. Pediatr., 93, 834-836 (1978)

89 PARK, B. E., W. F. MEACHAM, M. G. NETSKY:
Nonketotic hyperglycemic hyperosmolar coma.
J. Neurosurg., 44, 409-417 (1976)

90 PENNEY, M. D., G. WALTERS, D. G. WILKINS:
Hyponatraemia in Patients with Head Injury.
Intens. Care Med., 5, 23-26 (1979)

91 PENTELENYI, T., L. KAMMERER:
Changes in blood glucose after head injury and its prognostic significance.
Injury, 8, 264-268 (1977)

92 PENTELENYI, T., L. KAMMERER, F. PETER, M. FEKETE, L. KORANYI, M. STÜTZEL, G. VERESS, A. BEZZEGH:
Pronostic Significance of the Changes in the Carbohydrate Metabolism in Severe Head Injury.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 103-107 (1979)

93 PENTELENYI, T., L. KAMMERER, M. STÜTZEL, F. PETER:
Änderungen im Blutzucker-, Seruminsulin-, Cortisol- und Wachstumshormonniveau der Hirnverletzung erlittenen Patienten.
Magyar Traumatol. Orthopaedia, 21, 20-25 (1978)

94 PETERS, G., J. T. FITZSIMMONS, L. PETERS-HAEFELI:
Control mechanisma of drinking.
Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1975.

95 REDETZKI, H. M., J. R. HUGHES, J. E. REDETZKI:
Differences Between Serum and Plasma Osmolalities and Their Relationship to Lactic Acid Value.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 139, 315-318 (1972)

96 REFSTAD, S. O.:
Osmolalitetsforandringer hos nyinnlagte pasienter i medisinsk avdeling.
Tidsskrift for Den norske Lägeforening, 25, 1318-1319 (1976)

97 REULEN, H. J.:
Entstehung und Korrektur von Störungen im Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt beim Hirnödem.
Klin. Anaest. Intens., 15, 109-122 (1977)

98 RICCI, M. M.:
Water and Electrolyte Metabolism in Patients with Intracranial Lesions.
J. Neurosurg. Nurs., 9, 165-169 (1977)

99 ROBERTSON, G. L., S. ATHAR, R. L. SHELTON:
Osmotic Control of Vasopressin Function.
In: ANDREOLI, T. E.: Disturbances in body fluid osmolality, pp. 125-148, Bethesda, American Physiol. Soc. 1977

100 RÜGER, B.:
Das maximale Signifikanzniveau des Tests: "Lehne Ho ab, wenn k unter n gegebenen Tests zur Ablehnung führt".
Metrika, 25, 171-178 (1978)

101 RYMER, M. M., R. A. FISHMAN:
Protective Adaptation of brain to Water Intoxication.
Arch. Neur., 28, 49-54 (1973)

102 SCHACHINGER, H.:
Hyperosmolare Dehydratation im Kindesalter.
Dtsch. Med. Wschr., 100, 1479-1481 (1975)

103 SCHRÖDER, J. M., W. WECHSLER:
Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma.
Acta Neuropath., 5, 82-111 (1965)

104 SEARS, E. S.:
Nonketotic hyperosmolar hyperglycemia during glycerol therapy for cerebral edema.
Neurology, 26, 89-94 (1976)

105 SHENKIN, H. A., H. S. BEZIER, W. F. BOUZARTH:
Restricted fluid intake. Rational management of the neurosurgical patient.
J. Neurosurg., 45, 432-436 (1976)

106 SHUCART, W. A., I. JACKSON:
Management of diabetes insipidus in neurosurgical patients.
J. Neurosurg., 44, 65-71 (1976)

107 SIMON, J.:
Parenterale Ernaehrung bei Schädel-Hirn-Traumen.
Prakt. Aneast., 12, 1-9 (1977)

108 SLADEK, C. D., K. M. KNIGGE:
Osmotic Control of Vasopressin Release by Rat Hypothalamo-Neurohypophyseal Explants in Organ Culture.
Endocrinology, 101, 1834-1838 (1977)

109 SMITH, R. J., M. R. BLOCK, A. J. ARIEFF, M. J. BLUMENKRANTZ, J. W. COBURN:
Hypernatremic, Hyperosmolar Coma Complicating Chronic Peritoneal Dialysis.
Proc. Dialysis Transplant. Forum, 96-99 (1974)

110 SOTOS, J. F., PH. R. DODGE, P. MEARA, N. B. TALBOT:
Studies in Experimental Hypertonicity.
Pediatrics, 26, 925-938 (1960)

111 STEINBOK, P., G. B. THOMPSON:
Metabolic Disturbances after Head Injury: Abnormalities of Sodium and Water Balance with Special Reference to the Effects of Alcohol Intoxication.
Neurosurg., 13, 9-15 (1978)

112 STERN, W. E., R. V. COXON:
Osmolality of brain tissue and its relation to brain bulk.
Amer. J. Physiol., 206, 1-7 (1964)

113 STERRETT, P. R., A. M. THOMPSON, A. L. CHAPMAN, H. A. MATZKE:
The effects of hyperosmolarity on the blood-brain barrier. A morphological and physiological correlation.
Brain Research, 77, 281-295 (1974)

114 TALBOT, N. B., G. A. KERRIGAN, J. D. CRAWFORD, W. COCHRAN, M. TERRY:
Application of Homeostatic Principles to the Practice of Parenteral Fluid Therapy.
N. Eng. J. Med., 253, 856-861 (1955)

115 TEASDALE, G., B. JENNETT:
Assessment of Coma and Impaired Consciousness.
A Practical Scale.
Lancet, 2, 81-84 (1974)

116 TEASDALE, G., G. MURRAY, L. PARKER, B. JENNETT:
Adding up the Glasgow Coma Score.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 13-16 (1979)

117 TEASDALE, G., A. SKENE, L. PARKER, B. JENNETT:
Age and Outcome of Severe Head Injury.
Acta Neurochir., Suppl. 28, 140-142 (1979)

118 TERTSCH, D., H. BLUHM:
Elektrolyt-Wasserhaushalts- und Säurebasen-Gleichgewichtsstörungen bei Hirntumorkranken.
Psychiat. Neurol. Med. Psychol., 29, 4-8 (1977)

119 THOMAS, D. B.:
Hyperosmolality and Intraventricular Haemorrhage in Premature Babies.
Acta Pädiatr. Scand., 65, 429-432 (1976)

120 TINDALL, G. T., J. M. PATTON, J. J. DUNION, M. S. O'BRIEN:
Monitoring of Patients with Head Injuries.
Clin. Neurosurg., 22, 332-363 (1975)

121 TINDALL, G. T., N. S. PAYNE II, M. S. O'BRIEN:
Complications of Surgery for Subdural Hematoma.
Clin. Neurosurg., 23, 465-482 (1976)

122 TROST, H. A., M. GAAB, I. HAUBITZ, K. W. PFLUGHAUPT, E. HALVES:
Osmoregulation, Hirnschaden und Prognose.
In: MERTENS, H. G., H. PRZUNTEK: Verhandlungen der Dtsch. Ges. für Neurologie, Band I, 468-471, Berlin-Heidelberg, Springer 1980

123 TRUNIGER, B.:
Hyponatriämie, Hypoosmolarität und Wasservergiftung.
Med. Klin., 70, 1071-1079 (1975)

124 VERNEY, E. B.:
The antidiuretic hormone and the factors which determine its release.
Proc. Roy. Soc., B 136, 25-106 (1947)

125 VOLUBUEV, I. U. M., I. U. V. SHAPOVALOV:
Izmeneniia Gidro'elektrolitnogo Ravnovesiia i likvornogo davleniia v ostrom periode cherepnomozgovo'i travmy.
Voen. Med. Z. H., 7, 60-62 (1975)

126 WARHOL, R. M., A. EICHENHOLZ, R. O. MULHAUSEN:
Osmolality.
Arch. Intern. Med., 116, 743-749 (1965)

127 WASTERLAIN, C. G., J. B. POSNER:
Cerebral Edema in Water Intoxication: I Clinical and Chemical Observations.
Arch. Neurol., 19, 71-78 (1968)

128 WASTERLAIN, C. G., R. M. TORACK:
Cerebral Edema in Water Intoxication: II An Ultrastructural Study.
Arch. Neurol., 19, 79-87 (1968)

129 WEISBERG, H. F.:
Osmolality-calculated, "Delta", and More Formulas.
Clin. Chem., 21, 1182-1185 (1975)

130 WILD, D., U. S. C. NAYAK, B. ISAACS:
How dangerous are falls in old people at home?
Brit. med. J., 282, 266 (1981)

131 WISE, B. L.:
Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Reversible Cause of Clinical Deterioration.
Neurosurg., 3, 412-414 (1978)

132 ZETTLER, H.:
Die Erkennung vital gefährdender Komplikationen nach gedeckten Schädel-Hirn-Traumen.
Z. ärztl. Fortbild., 68, 698-702 (1974)

Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Gaab danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die Einführung in die Methodik wissenschaftlicher Arbeit und seine stete Unterstützung und Beratung bei der Durchführung meiner Arbeit, sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. K.-A. Bushe bin ich für die Übernahme des Korreferates zu Dank verpflichtet.

Frau Dr. rer. nat. I. Haubitz möchte ich danken für die Betreuung und Hilfe, die sie mir bei der rechnerischen Auswertung der gewonnenen Daten zuteil werden ließ.

Im Labor der Kopfklinik erfolgte die Untersuchung der Seren, hier stand auch der Arbeitsplatz für die Osmolalitätsmessung zur Verfügung. Die Obduktion verstorbener Patienten wurde im Pathologischen bzw. im Gerichtsmedizinischen Institut vorgenommen.
Für die Bereitstellung der in den genannten Kliniken und Instituten der Universität vorhandenen Einrichtungen und Unterlagen sei an dieser Stelle den verantwortlichen Direktoren Dank ausgesprochen:
Prof. Dr. K. A. Bushe
Dr. rer. nat. K. H. Pflughaupt
Prof. Dr. H. W. Altmann
Prof. Dr. W. Schwerd
Dipl.-Ing. W. Schliffer.
Gedankt sei ebenfalls den Ärzten, Schwestern, Pflegern und Angestellten der Neurochirurgischen Klinik, die mich bei der praktischen Durchführung der Arbeit wesentlich unterstützt haben.

Gefördert von DFG (Ga273/1) und BMFT (MMT 19).
Das Knauer-Osmometer wurde freundlicherweise von Fa. Fresenius zur Verfügung gestellt.

LEBENSLAUF

Am 24. Februar 1956 wurde ich als Sohn von Fred Trost, Oberstudiendirektor, und Irene Trost, geborene Lutz, Hausfrau, in Brackenheim geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Brackenheim und nach dem Umzug meiner Eltern in Marbach am Neckar.

Ich besuchte von 1962-1964 die Volksschule in Brackenheim und von 1964-1966 die Volksschule in Marbach am Neckar, anschließend das Friedrich-Schiller-Gymnasium Marbach am Neckar, an dem ich am 30. Mai 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1974/75 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, das ich mit dem Bestehen des dritten Teiles der ärztlichen Prüfung am 13. Mai 1981 abschloß. Während des Wintersemesters 1979/80 war ich von der Universität Würzburg beurlaubt, um an den Kliniken der University of Otago in Dunedin/Neuseeland zu famulieren. Die Ausbildung im Praktischen Jahr absolvierte ich an der Chirurgischen Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses Ansbach, der Hautklinik und der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Am 1. Juli 1981 trat ich eine Stelle an als chirurgischer Assistent am Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen.

Seit August 1981 leiste ich meinen Grundwehrdienst als Schiffsarzt an Bord der Fregatte "Emden" ab.

Hans Axel Trost

Druckerei A. Staudenraus Würzburg